FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LILLE

Année Scolaire
1929-1930

THÈSE

N° 43

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 11 Juillet 1930, à 16 h. 30

PAR

BOULANGER (Paul)

Né le 21 Novembre 1905, à ROUBAIX

INTERNE DES HÔPITAUX

Lauréat de la Faculté de Médecine (1925, 1926, 1929)
Lauréat de la Faculté des Sciences (1924)
Lauréat de la Société de Biologie de Lille (1929)

L'AMMONIAQUE URINAIRE

(Travail du Laboratoire de Chimie Biologique de la Faculté de Médecine)

Le Candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées sur les différentes parties de l'enseignement médical

---

Le Président de la Thèse : M. CARRIÈRE

Suffragants { MM. POLONOVSKI
DUBOIS
AUGUSTE

— 1930 —
IMP. DUJARDIN
3, Rue Saint-Martin, 3
LILLE

L'AMMONIAQUE URINAIRE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LILLE

Année Scolaire
1929-1930

THÈSE

N° 43

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 11 Juillet 1930, à 16 h. 30

PAR

BOULANGER (Paul)

Né le 21 Novembre 1905, à ROUBAIX

INTERNE DES HÔPITAUX

Lauréat de la Faculté de Médecine (1925, 1926, 1929)
Lauréat de la Faculté des Sciences (1924)
Lauréat de la Société de Biologie de Lille (1929)

L'AMMONIAQUE URINAIRE

(Travail du Laboratoire de Chimie Biologique de la Faculté de Médecine)

Le Candidat répondra, en outre, aux questions qui lui seront adressées sur les différentes parties de l'enseignement médical

Le Président de la Thèse : M. CARRIÈRE

Suffragants MM. POLONOVSKI
DUBOIS
AUGUSTE

— 1930 —
IMP. DUJARDIN
3, Rue Saint-Martin, 3
LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : M. Ch. Dubois (I. ✪). — Assesseur : M. Gérard E. (✻, I. ✪).

Clinique médicale	MM. Carrière (O. ✻, I. ✪),	professeur
	Combemale (O. ✻, I. ✪, m),	id.
Clinique chirurgicale	Gaudier (✻, ✠, I. ✪),	id.
	Lambret (C. ✻, I. ✪),	id.
Clinique des mal. cutanées et syphilit.	Charmeil (✻, I. ✪),	id.
Clinique obstétricale	Bué (✻, I. ✪),	id.
Pathologie interne et expérimentale et clinique des maladies de l'appareil digestif	Surmont (✻, I. ✪, ✠),	id.
Pathologie externe et Clinique des maladies des voies urinaires	Potel (✻, ✠, I. ✪),	id.
Anatomie pathol. et Pathol. générale	Ingelrans (I. ✪),	id.
Physiologie	Dubois (I. ✪),	id.
Anatomie	Cordier (A. ✪),	id.
Histologie	Debeyre (O. ✻, ✠, I. ✪, ✠),	id.
Chimie minérale et Toxicologie	Vallée (✻, I. ✪),	id.
Chimie organique	Polonowski (A. ✪, ✠),	id.
Matière médicale et Botanique	Fockeu (✻, I. ✪, ✠, ✠),	id.
Pharmacie et Pharmacologie	Gérard (Ernest) (✻, I. ✪),	id.
Zoologie médicale et pharmaceutiq.	Desoil (✻, I. ✪),	id.
Accouchements et Hygiène de la première enfance	Paucot (A. ✪),	id.
Clinique chirurgicale infantile et orthopéide	Le Fort (C. ✻, ✠, I. ✪, O. ✠),	id.
Clinique psychiâtrique	Raviart (✻, I. ✪),	id.
Clinique médicale infantile	Minet (I. ✪),	id.
Thérapeutique	Doumer (Ed.)	
Médecine opératoire	Vanverts (✻, I. ✪),	id.
Hygiène et Bactériologie	Pierret (I. ✪),	id.
Médecine légale	Leclercq (✻, ✠, I. ✪),	id.
Hydrologie	Duhot (I. ✪),	id.

Professeurs titulaires non pourvus de chaire

MM. Morvillez (A. ✪) ; Combemale P. (A. ✪)

COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique ophthalmologique	MM. Toulant	chargé du cours
Clinique oto-rhino-laryngologique	Debeyre (O. ✻, ✠, I. ✪, ✠),	id.
Chimie analytique	Polonowski (✠, A. ✪),	id.
Physique pharmaceutique	Sonneville (I. ✪),	id.
Parasitologie	Lavier (✠)	id.
Déontologie	Bertin (✻, I. ✪),	id.
Physique médicale	Fabre (I.)✪,	id.

Doyens honoraires : MM. de Lapersonne (O. ✻, I. ✪), Combemale (O. ✻, I. ✪, ff.), P. Charmeil (✻, I. ✪).

Professeurs honoraires : MM. Moniez (O. ✻, I. ✪), Calmette (C. ✻), Lescœur (I. ✪), Baudry (✻, I. ✪, ✠), Debierre (✻, I. ✪), Doumer (✻, I. ✪), Curtis (✻, I. ✪), Lemoine (✠, I. ✪), Bédart (O. ✻, I. ✠).

Agrégés en exercice :

MM. Gérard M. (✠, ✠, I. ✪), P. Delannoy(A. ✪), Paquet (✠, I. ✪), Bertin (✻), Legrand (✠, ✠, A. ✪), Swynghedauw (I. ✪, ✠), Lavier (✠), Auguste, Gernez, Nayrac.

La Faculté a décidé que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend y attacher aucune approbation ni improbation. (Décision de la Faculté en date du 28 février 1878).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PÈRE ET A MA MÈRE,

Hommage de mon affection et de ma profonde reconnaissance.

A MES FRÈRE ET SŒUR,

A MON BEAU-FRÈRE ET A MA BELLE-SŒUR,

A TOUTE MA FAMILLE,

A MES AMIS.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR CARRIÈRE

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

Officier de la Légion d'Honneur.

Veuillez considérer ce travail comme un faible gage de la profonde reconnaissance que je vous dois pour l'accueil que vous m'avez réservé dans votre service, où j'ai trouvé le remarquable enseignement et la discipline féconde qui ont été les bases de mon éducation médicale.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR POLONOVSKI

PROFESSEUR DE CHIMIE BIOLOGIQUE

Pendant deux années, vous avez guidé mes recherches par vos précieux conseils, sans lesquels j'eus été incapable de mener à bien mes travaux. Votre lumineux enseignement m'avait attiré vers la Chimie Biologique, et j'avais aussitôt souhaité d'entrer dans votre Laboratoire ; vous m'y avez accueilli avec la plus cordiale sympathie et vous n'avez pas cessé de me diriger et de me prodiguer vos encouragements. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus vive gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUBOIS,

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE
DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LILLE.

Témoignage de respectueuse gratitude pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant d'être parmi mes juges.

A MONSIEUR LE DOCTEUR AUGUSTE

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ

Depuis le début de mes études, vous m'avez guidé dans la voie des concours ; vous ne m'avez ménagé ni votre temps, ni vos conseils, et vous avez voulu me faire acquérir les qualités d'ordre et de méthode dont vous connaissiez l'importance. Je voudrais vous montrer que vos efforts n'ont pas été vains, heureux de vous prouver ainsi ma très grande reconnaissance.

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE

A MES MAITRES DE L'EXTERNAT
ET DE L'INTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR LAMBRET
PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE.
Commandeur de la Légion d'Honneur
(Externat 1926)

MONSIEUR LE DOCTEUR LE FORT
PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE INFANTILE
Commandeur de la Légion d'Honneur
(Externat 1926).

MONSIEUR LE DOCTEUR CARRIÈRE
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
Officier de la Légion d'Honneur
(Externat 1927).
(Internat 1929).

MONSIEUR LE DOCTEUR POTEL
PROFESSEUR DE PATHOLOGIE EXTERNE ET CLINIQUE
DES MALADIES DES VOIES URINAIRES.
Chevalier de la Légion d'Honneur.
(Internat 1928).

MONSIEUR LE DOCTEUR BUÉ
PROFESSEUR DE CLINIQUE OBSTÉTRICALE
Chevalier de la Légion d'Honneur.
(Internat 1928).

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIQUET

Qu'il veuille bien trouver ici un modeste témoignage de ma reconnaissance pour les conseils qu'il m'a prodigués pendant deux années de préparation à l'Internat.

A MM. LES MONITEURS ET CHEFS DE CLINIQUE

Qui m'ont aidé dans mon éducation clinique.

A MON AMI WAREMBOURG
INTERNE DES HOPITAUX

En souvenir de notre vieille amitié et de sa précieuse collaboration.

A MON AMI DRIESSENS
EXTERNE DES HOPITAUX

En gage de reconnaissance pour l'aide qu'il m'a apportée, et dont j'ai pu apprécier toute la valeur.

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A MM. LES PRÉPARATEURS DU LABORATOIRE DE CHIMIE BIOLOGIQUE

A MES CAMARADES D'ÉTUDES.

INTRODUCTION

Les progrès incessants de la biologie ont parfois comme conséquence apparente d'embrouiller des questions qui semblaient simples et tout à fait élucidées. Loin de résoudre d'une façon définitive les problèmes qui se trouvent posés, biochimistes, physiologistes ou médecins voient au contraire leurs recherches révéler à chaque pas de nouveaux aspects des phénomènes envisagés ; à tout instant surgissent de nouvelles questions dont l'importance s'accroît sans cesse, et qui remettent souvent complètement en jeu des conceptions que l'on pouvait croire définitives.

Dans ces dernières années, peu de problèmes urologiques ont été autant étudiés que celui de l'élimination ammoniacale urinaire, peu ont subi au cours de ces investigations une plus complète évolution.

Si l'on considère le nombre d'auteurs qui se sont livrés à ces travaux, et l'autorité qui s'attache au nom de certains d'entre eux, il pourrait sembler téméraire d'entreprendre la critique et la révision des nombreux mémoires publiés jusqu'ici. Cependant les multiples incertitudes qui subsistent encore dans les solutions, partielles ou complètes, généralement adoptées, la fragilité évidente des plus solides d'entre elles, les contra-

dictions souvent flagrantes qui les divisent, nous ont incité à reprendre l'étude de l'ammoniurie, en profitant de toutes les expériences précédentes et en nous entourant de toutes les garanties possibles dans les déterminations analytiques. C'est l'ensemble de ces recherches effectuées avec M. le Professeur Polonovski, que nous présentons ici.

Dans un premier chapitre, reprenant tous les travaux antérieurement publiés, nous essaierons de dégager l'état du problème au début de nos recherches.

Dans les chapitres suivants, nous exposerons les résultats de nos expériences physiologiques, et nous aborderons les applications pathologiques : nous montrerons qu'en de nombreux cas, la connaissance de l'état de la fonction ammoniogène du rein peut donner au clinicien de précieuses indications diagnostiques et pronostiques.

Comme nous le répèterons dans nos conclusions, nous ne prétendons nullement avoir apporté une solution définitive à la question que nous étudions, ni même à aucun des aspects que nous envisageons. Trop heureux si nous avons pu jalonner de quelques résultats exacts la recherche longue et difficile de la solution de ce problème, et si nous avons ainsi contribué, si peu que ce fût, à éclairer la complexité d'un phénomène physiologique dont l'importance théorique et pratique apparaît considérable.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

L'élimination urinaire de l'ammoniaque fait depuis longtemps l'objet des préoccupations des biologistes : la place primordiale qu'occupe cette base dans le cycle général de l'azote devait forcément attirer l'attention des physiologistes sur la part qui lui revient dans le métabolisme azoté des êtres vivants. « Pierre basale de l'édifice complexe des protides, elle est en même temps le déchet azoté final, libéré lors de la décomposition de ces mêmes protides. Tour à tour aliment et déchet, substance nutritive et substance toxique, l'ammoniaque est partout dans l'air, dans le sol, dans l'eau de mer et dans l'eau douce, dans l'organisme des végétaux et des animaux... La part que prend l'ammoniaque dans le tourbillon vital est considérable et peut être comparée à celle que prend l'acide carbonique » (A. Delaunay [21]).

Ce serait une grave erreur que de donner, en physiologie, au problème de l'excrétion ammoniacale une importance proportionnelle à la seule valeur quantitative qu'elle possède chez l'homme. Rappelons en passant que dans la série animale, la part de l'ammoniaque dans l'excrétion azotée totale est souvent primordiale. Il

en est ainsi notamment chez les bactéries, chez les invertébrés aquatiques où la proportion d'azote excrété sous forme d'ammoniaque atteint et dépasse 60 % de l'azote total. Chez l'homme cette proportion reste normalement aux environs de 4, 5 %, mais l'intérêt des variations normales et pathologiques de cette élimination urinaire explique les efforts faits en vue de préciser la nature et et les modalités de ce phénomène physiologique.

I. — Lieu de formation de l'ammoniaque.

La première question que l'on s'est efforcé de résoudre est celle de l'origine de l'ammoniaque urinaire : elle est liée au problème de l'ammoniaque du sang.

Les travaux classiques les plus anciens se rapportant à la question sont ceux de Nencki et de ses collaborateurs (*65* et *66*). Pour ces auteurs, l'ammoniaque urinaire provenait directement de l'ammoniaque du sang, au même titre que l'urée, le rein se comportant comme un organe purement excréteur. Les dosages pratiqués sur les sangs d'animaux accusaient en effet la présence des quantités appréciables d'NH^3 : de 1 mg. 4 à 5 mg 2 pour 100 grs de sang Pour Nencki, cette ammoniaque se formait avant tout au niveau du tube digestif. Il appuyait sa conception sur une série de faits expérimentaux ; il avait constaté notamment que le sang de la veine porte d'un chien alimenté avec de la viande était 3 ou 4 fois plus riche en ammoniaque que le sang de la circulation générale ; d'autre part les organes digestifs contenaient plus d'ammoniaque que les autres viscères, surtout au moment de la diges-

tion. L'ammoniaque provenant de l'intestin était transformé en urée par le foie, mais une partie échappait à cette transformation et se retrouvait dans la circulation générale, en particulier au niveau du rein : celui-ci jouant son rôle d'organe excréteur vis-à-vis d'une substance aussi toxique que l'ammoniaque, en éliminait aussitôt la majeure partie. Les idées de Nencki, longtemps admises universellement, n'étaient étayées que par une erreur analytique provenant de l'imperfection des méthodes de dosage de l'ammoniaque dans le sang. Ce problème d'analyse est en effet si complexe que, malgré de nombreux travaux, les divergences restent encore considérables à l'heure actuelle. Folin, le premier démontra combien étaient imparfaits les procédés employés jusqu'alors pour doser l'ammoniaque préformée dans le sang, une partie de l'urée sanguine s'hydrolysant en NH^3 au cours même du dosage. Il préconisa une nouvelle technique d'analyse consistant à déplacer l'ammoniaque à froid par un courant d'air, après libération de la base par le carbonate de sodium et le chlorure de sodium. Cette technique fut perfectionnée peu à peu. Entre temps, Medwedew (*5*) avait mis en évidence l'augmentation du taux de l'ammoniaque dans le sang abandonné à lui-même *in vitro*, malgré des conditions d'asepsie parfaites. Folin obtint des chiffres très inférieurs à ceux de ses devanciers. En 1912, avec Denis (*31*, *32*), il trouva pour 100 cm^3 de sang prélevé dans la carotide du chat, 0 mgr. 03 à 0 mg 08 d'azote ammoniacal. Des chiffres supérieurs furent bien signalés ça et là par la suite, à plusieurs reprises (Henriques et Christiansen (*43*) :

0mg, 15 à 0mg, 38 dans le sang artériel ; 0mg, 25 à 0mg, 91 dans le sang porte) ; Mais la plupart des auteurs confirmèrent les résultats de Folin et Denis Barnett (*4*), Bliss (*15*), Nash et Benedict (*63*), Fontes et Yovanovitch (*34*), Parnas et Klisiecki (*68*).

Nash et Benedict (*63*) ont repris de plus près encore l'étude de ces dosages et de leur interprétation ; considérant les chiffres de Folin et Denis, de Barnett, ils se sont posé la question de l'origine de la quantité relativement énorme d'ammoniaque excrétée par le rein. Ils ont alors envisagé trois hypothèses :

1 — ou bien l'ammoniaque du sang a une valeur plus élevée que ne le prétendent les derniers auteurs cités plus haut.

2 — ou bien l'ammoniaque existe dans le sang à l'état de combinaison aisément dissociée par le rein, mais stable dans les conditions d'analyse employées jusqu'alors.

3 — ou bien le rein lui-même forme l'ammoniaque qu'il élimine.

C'est à cette dernière hypothèse qu'ils se rallièrent après avoir expérimenté sur le chien. Ils éliminèrent tout d abord la première hypothèse ; ne trouvant jamais dans le sang circulant que des traces d'ammoniaque, ils montrèrent qu'il n'y avait aucune relation entre l'ammoniémie et l'ammoniurie, la première restant constante et infime, alors que la seconde était susceptible d'augmenter considérablement (par injection intra-veineuse d'une solution acide par exemple). D'au-

tre part, la néphrectomie double pratiquée par eux ne fut suivie d'aucune accumulation d'ammoniaque dans l'organisme. Enfin, le dosage parallèle de l'ammoniaque dans le sang de la veine et de l'artère rénales montra constamment des chiffres plus élevés pour le sang veineux. La faible quantité d'ammoniaque trouvée dans le sang circulant ne serait que le surplus de l'ammoniaque formée par le rein, mais que celui-ci n'aurait pas eu le temps d'éliminer.

Les travaux de Nash et Benedict et leurs conclusions furent repris et confirmés par de nombreux auteurs. Loeb, Atchley et Benedict (*54*) ont montré que chez le lapin, dont l'urine ne contient que des traces d'ammoniaque, la surcharge en ammoniaque du sang de la veine rénale n'existait pas. Ambard et Schmid (2) ont observé chez l'homme des débits très variables d'ammoniaque dans l'urine au cours d'ammoniémies presque identiques. Rabinowitch (*84*) a étudié l'excrétion ammoniacale chez les diabétiques et a démontré que la quantité d'NH^3 urinaire est plus de cent fois supérieure à celle qui pourrait provenir du sang circulant dans le rein pendant le même laps de temps ; il est donc évident que la plus grande partie, sinon la totalité de l'ammoniaque, se forme dans le rein.

Henriques et Gottlieb [*44*], Fontes et Yovanovitch (*34*) ont été plus loin encore que leurs prédécesseurs en niant l'existence d'ammoniaque préformée dans le sang circulant.

Holmes et Watchorn (*45*) ont montré que, contrairement à d'autres tissus, — *le cerveau par exemple*, — le tissu embryonnaire de rein de Rat produisait, dans

sa croissance *in vitro*, des quantités considérables d'ammoniaque et d'urée. Il en serait de même d'après Artom (3), dans l'autolyse du rein.

Nous devons cependant signaler que certains auteurs ne sont pas entièrement d'accord avec Nash et Benedict quand ceux-ci prétendent que le rein serait le seul organe formateur d'ammoniaque. Bliss (15), en particulier, prétend que la surcharge en ammoniaque du sang de la veine rénale prouve seulement que de l'ammoniaque se forme dans le rein comme dans les autres organes. Il va même jusqu'à conclure à la prépondérance des glandes digestives dans l'ammoniogénèse.

Parnas et ses élèves (68) sont arrivés aux mêmes conclusions générales que Nash et Benedict, mais en ce qui concerne l'ammoniaque du sang, leurs déterminations chez le lapin leur en font chercher l'origine dans l'intestin grêle (le foie en retenant d'ailleurs ensuite la plus grande partie), dans l'utérus gravide, et enfin dans le muscle en activité. La faible teneur du sang normal en ammoniaque s'explique alors par la transformation immédiate, dans le foie de NH^3 en urée, et par son élimination par le rein et le tube digestif.

Nous aurons l'occasion de revenir plus tard sur la possibilité de l'origine extra-rénale de l'ammoniaque sanguine et d'une très faible partie de l'ammoniaque urinaire. Mais actuellement, en schématisant un peu, nous pouvons considérer le rein comme le seul lieu de formation de la majeure partie de cette ammoniaque.

II. — Précurseur de l'ammoniaque urinaire.

Une nouvelle question se pose alors immédiatement : quel est le corps « ammoniogène » aux dépens duquel le rein effectue son travail de synthèse ?

Nash et Benedict (*63*) supposèrent, sans appuyer leur assertion sur des faits expérimentaux, que l'ammoniaque se formait surtout à partir de l'urée. Ambard et Schmid (*2*) émirent l'hypothèse d'une décomposition de l'urée en carbonate d'ammonium au niveau des tubes rénaux, quand la réaction devient alcaline. Barnett et Addis (*5*) mirent en évidence chez le Lapin la possibilité de formation d'ammoniaque, dans le sang circulant, après injection intra-veineuse d'urée. Au contraire, les expériences de Wackemann et Dakin (*95*) d'une part, de Przylecki (83) d'autre part, ont montré que l'urée ne pouvait être mise en cause. Fontes et Yovanovitch (*33*) supposèrent que NH^3 pouvait provenir du glycocolle. De même, Milheiro (*61*) a voulu voir dans les acides aminés l'origine de l'ammoniaque urinaire. L'étude de l'élimination simultanée de NH^3 et des acides aminés dans l'urine, lui a montré entre ces corps une sorte de balancement, l'azote ammoniacal variant en sens inverse de l'azote aminé. Sans préjuger des résultats expérimentaux, il semble bien que le raisonnement de Milheiro laisse subsister une certaine ambiguïté [1].

1. En effet, la démonstration de cet auteur repose sur l'hypothèse non formulée de la constance du taux de l'azote aminé dans le sang. Dans ce cas, la production d'ammoniaque par désamination des acides aminés conduirait à une augmentation de NH^3 urinaire, avec diminution consécutive de l'azote aminé urinaire restant. Il n'en est plus

Nous ne saurions passer sous silence les travaux de Parnas sur la formation d'ammoniaque dans le muscle aux dépens des nucléosides adéniques (*69*). Nous exposerons plus loin les résultats des expériences faites avec M. le Professeur Polonovski sur la possibilité d'un phénomène analogue au niveau du parenchyme rénal.

III. — Influence de la réaction du milieu sur la formation rénale de l'ammoniaque.

A. Relation qualitative

Quel que soit le composé ammoniogène, la formation de l'ammoniaque n'est autre, comme Ambard et Schmid (*2*) l'ont expliqué, qu'une réaction de défense du parenchyme rénal contre l'acidose.

On a depuis longtemps observé que l'urine alcaline des herbivores ne contient que des traces d'ammoniaque alors que l'urine acide des carnivores en renferme une quantité notale.

Les premières expériences furent faites par Walter (*96*) en 1877 : il constata une forte ammoniurie chez le Chien après ingestion d'une solution d'acide chlo-

---

de même si nous admettons que la quantité d'azote aminé sanguin est sujette à variations. Car alors, plus ce taux sera grand et plus grandes seront simultanément les quantités d'ammoniaque formée suivant un certain équilibre, et les quantités d'azote aminé urinaire. La preuve de l'origine aminée de l'ammoniaque urinaire découlerait dans cette seconde alternative de la similitude des variations quantitatives de ces deux composés, et non plus de leur balancement respectif, comme dans la démonstration première de Milheiro. Nous voyons donc combien difficile reste l'interprétation des dosages de cet auteur.

rhydrique, et une diminution de l'ammoniaque urinaire sous l'influence de l'absorption de bicarbonate de soude. Les constatations chimiques vinrent à l'appui des observations expérimentales ; Hallervorden reconnut dans l'urine des diabétiques, en même temps que la présence d'acides organiques, une hyperammoniurie pouvant atteindre des valeurs considérables.

Fr. Mulier (cf. *21*) songea le premier à mesurer l'acidose au moyen de la quantité d'ammoniaque excrétée en 24 heures. Les variations physiologiques importantes de cette ammoniaque, et notamment les variations alimentaires, amenèrent à considérer un rapport beaucoup plus stable $\frac{N/NH^3}{N \text{ total}}$, qui peut servir de coefficient d'acidose (Schittenhelen et Katzenstein) (*90*), Magnus-Levy (cf. *21*), Von Noorden (cf. *87*), Weintraud (cf. *21*).

En France, Arthus, Maillard (*56*) attirèrent l'attention sur le fait que tout l'azote excrété ne participe pas à l'uréogénèse et qu'une partie au moins doit être retranchée d'un coefficient destiné à mesurer l'acidose ; d'où le nouveau rapport $\frac{N/NH^3}{N/NH^3 + N/\text{urée}}$ auquel Maillard donna le nom de « coefficient d'imperfection uréogénique ». D'après l'auteur, ce nouveau rapport pourrait mesurer l'acidose ; nous verrons dans un autre chapitre ce qu'il faut penser du coefficient de Maillard et des coefficients similaires employés comme moyens d'exploration des fonctions hépatiques. Le rapport de Maillard devait être bientôt modifié par Maillard lui-même et par Lanzenberg (*52*) ; le nouveau

« coefficient d'acidose » diffère du précédent en ce qu'il comporte au numérateur comme au dénominateur l'azote des acides aminés ; on a donc la formule

$$\frac{N/NH^3 + N/NH^2}{N/NH^3 + N/NH^2 + N/\text{urée}}$$

Comme le fait remarquer Delaunay (*21*), ce coefficient ne présente pas davantage sur le précédent : « les acides aminés sont des corps voisins de la neutralité qui n'interviennent pas dans le maintien de l'équilibre acide-base lorsqu'ils sont excrétés ». Il faut enfin signaler le coefficient de Derrien (cf. *81*), qui a la même signification que les précédents et se determine pratiquement d'une façon beaucoup plus simple :

$$\frac{N \text{ formol}}{N \text{ hypobromite}} \quad \text{c'est-à-dire} \quad \frac{N/NH^3 + N/NH^2}{N/\text{urée} + N/NH^3}$$

Il est bon de faire remarquer, en passant, qu'aucun de ces coefficients dits « d'acidose » ne tient compte d'un élément qui devait cependant attirer l'attention dès qu'il s'agissait de l'équilibre acide-base : l'acidité urinaire. De nombreux travaux, cependant, ont été faits sur la question des rapports entre l'ammoniurie et l'acidité urinaire.

En 1910, H. Björn Andersen et M. Lauritzen (*14*) ont prétendu qu'il existait une relation étroite et un parallèlisme presque absolu entre l'acidité totale de l'urine et l'ammoniurie. Dupuy (*24*), dans sa thèse, a étudié le rapport $\frac{\text{Acidité}}{\text{Ammoniaque}}$; il ne le trouve pas constant, mais d'après lui, il serait possible, par la

comparaison des valeurs de ce rapport et de celui de Lanzenberg, de préciser la teneur du sang en bicarbonates.

Fontes et Yovanovitch (*33*) ont fait remarquer que l'urine de la nuit était presque toujours plus acide et plus riche en ammoniaque que l'urine du jour.

Marriott et Howland (*57*) en 1918 ont observé que l'ingestion d'acide chlorhydrique déterminait chez l'homme une augmentation de l'acidité de titration et de l'ammoniaque ; par contre, la première augmente seule par l'ingestion de phosphate acide de soude en raison de l'élimination de l'ion PO^4 par les fèces.

D'autres auteurs ont fait des recherches sur la relation entre l'ammoniaque et l'acidité organique de l'urine. Labbé, Bith et Nepveux (*50*) ont trouvé un parallélisme très net dans l'acidose diabétique.

Fitz et Van Slyke (*30*) avaient déjà introduit la notion d'acidité totale de l'urine ; par là, ils entendaient la somme de l'acidité de titration et de l'acidité correspondant à l'ammoniaque. Il est en effet logique d'admettre que le rein a substitué de l'ammoniaque à une quantité équivalente de bases fixes du sang, en permettant ainsi l'élimination des radicaux acides correspondants. Goiffon (*36*) a fait remarquer que ce travail de dissociation effectué par le rein entre acides et bases ne pouvait se faire qu'aux dépens des acides faibles, c'est-à-dire des acides organiques et des phosphates. Il les dose donc à part, et leur accorde une très grande importance dans l'étude de l'équilibre acide-base des urines.

C'est aux travaux d'Hasselbalch (*40, 41*) que l'on

doit l'introduction, dans l'étude des rapports entre l'élimination ammoniacale et l'acidité urinaire, de la notion aujourd'hui classique de l'acidité réelle de l'urine. Il a mis en évidence, chez les sujets normaux et pathologiques, le parallélisme des variations du pH et de l'ammoniaque. Nous verrons tout à l'heure la forme mathématique qu'il a voulu donner aux relations qui les unissent.

Nous ne pourrions terminer ce paragraphe sans rappeler les travaux récents de Pi Suñer (*72*) et de Bellido et Puche (*67*) sur le rein énervé, travaux qui montrent d'une façon évidente la relation qui existe entre la réaction du milieu et la formation d'ammoniaque et l'influence du système nerveux sur cette relation.

Chez le chien, on supprime le contrôle nerveux dans un des reins, en gardant l'autre intact. A la suite d'une injection intraveineuse d'acide chlorhydrique, le rein sain réagit en éliminant une urine beaucoup plus riche en ammoniaque, et dont le pH baisse au bout de quelque temps ; le rein énervé reste insensible à l'acidose et son urine ne se modifie pas. Au bout d'un moment, à la réaction du rein sain fait suite une oligurie qui n'existe pas pour le rein énervé, et que l'on peut considérer comme l'expression de l'épuisement fonctionnel de l'organe intact.

Bellido et Puche ont constaté, au cours d'expériences de longue durée, que, pendant les 10-12 jours qui suivent son énervation, le rein réagit moins vite à l'acidose que les reins normaux ; ensuite, la réaction devient plus rapide, mais toujours moins intense que pour l'organe sain. L'urine éliminée par un rein énervé a

donc perdu, au moins partiellement, ses relations de dépendance vis-à-vis de la teneur du sang en ions H.

B. — Relation quantitative.

1° Formule d'Hasselbalch.

Nous avons déjà vu que Dupuy (*24*) avait mis en évidence les variations du rapport $\frac{\text{Acidité}}{\text{Ammoniaque}}$. Remplaçant la notion d'acidité totale par celle d'acidité réelle, Hasselbalch (*40*) a étudié parallèlement, chez des sujets normaux et pathologiques, le pH urinaire et l'élimination amoniacale et azotée totale. Par l'emploi de la méthode graphique et un choix judicieux des unités employées il est arrivé à représenter les faits observés par des courbes très simples qui seraient toutes des hyperboles équilatères. Voici comment il procède :

Chez un sujet donné, il prélève l'urine toutes les deux heures, et pour chaque échantillon il mesure le pH, — électrométriquement au moyen de l'électrode qui porte son nom, — l'azote ammoniacal, par la technique de Folin, — l'azote total, par la méthode de Kjehldahl. Il considère le rapport $\frac{N/NH^3}{N \text{ total}}$ qu'il appelle chiffre d'ammoniaque ou coefficient ammoniacal. Si, dans un système de coordonnées cartésiennes, on porte alors en abscisses les valeurs du pH et en ordonnées les valeurs correspondantes des coefficients ammoniacaux, (ou plutôt ces valeurs $\times$ 100), on

obtient, par la jonction des points obtenus, une hyperbole équilatère.

La formule représentative de cette courbe simple s'écrit alors.

$$(1)\ p\ H \times \frac{N\ \text{ammoniacal}}{N\ \text{total}} = K\ (1.)$$

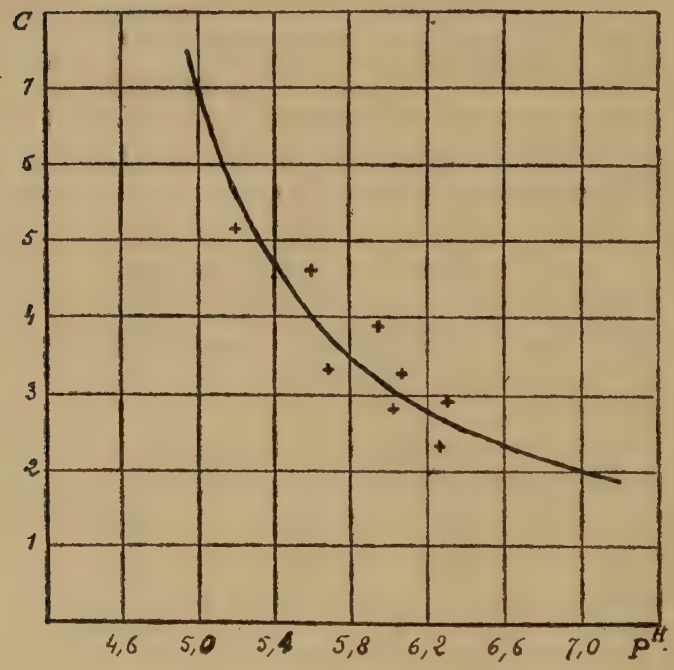

Fig. I

Pour Hasselbalch, à un même sujet, à l'état normal,

1. Dans la pratique, cette formule ne représente pas exactement la valeur de la constante K. Dans ses constructions graphiques,

quelles que soient les conditions d'expériences, correspond une courbe absolument invariable, située toujours au même endroit par rapport aux axes de coordonnées. Autrement dit, chaque sujet possèderait une constante K. qui lui est propre. C'est sur ce fait que s'appuie la notion de « coefficient ammoniacal réduit » (« reduzierte ammoniakzahl »). Le coefficient ammoniacal dépendant, pour chaque sujet, uniquement du pH, selon la formule (1) on est libre de fixer arbitrairement ce dernier. Le coefficient ammoniacal réduit correspondrait à un pH conventionnel, toujours le même, qu'Hasselbalch a choisi égal à 5, 8. La formule qui sert à calculer ce coefficient ammoniacal réduit est la suivante (en se rapportant à l'équation (2) :

$$(3)\ \text{C. a. r.} = \frac{(\text{pH} - a)\ (C - b)}{5,8 - a} + b$$

2° Formules de Bisgaard et Nörvig.

De nombreux auteurs ont confirmé, en les modifiant légèrement, les conceptions d'Hasselbalch. Bisgaard et Nörvig (*10* à *13*), en particulier, ont apporté un changement important dans le mode de représentation

---

Hasselbalch prend en effet comme unité de pH, non pas 1, mais 0,4 — chiffre purement conventionnel. D'autre part, pour chaque tracé nouveau, pour chaque nouvelle courbe, Hasselbalch considère de nouveaux axes asymptotiques, par rapport auxquels la valeur de K doit être calculée si l'on veut lui garder sa constance. Si l'on désigne par *a* la distance de l'axe des ordonnées par rapport à l'origine et par *b* celle de l'axe des abscisses, la formule devra s'écrire :

$$(2)\ \left(\frac{\text{pH}}{0,4} - a\right)\frac{(\text{N ammoniacal} \times 100 - b)}{\text{N total}} = K$$

Nous verrons que cette formule a été modifié encore par les auteurs qui ont repris les travaux d'Hasselbalch.

graphique des courbes d'Hasselbalch. Au lieu de prendre pour chaque nouvelle courbe de nouveaux axes asymptotiques, les auteurs précités choisissent une fois pour toutes deux axes de coordonnées arbitraires, par rapport auxquels ils tracent toutes les courbes. Ils prennent comme origine de ces axes les points pH = 4, 2 et C = 0. Il résulte de ce nouveau procédé deux conséquences pratiques. Tout d'abord, les constantes K d'un même sujet ou de sujets différents deviendront comparables entre elles. Les courbes des sujets normaux sont toutes situées dans une zone comprise entre deux courbes limites correspondant à des valeurs de K égales à 8 et 26, au-delà et en deçà desquelles on tombe dans les zônes d'alcalose et d'acidose (Fig. 2).

En second lieu, le coefficient ammoniacal réduit devra être calculé, non plus suivant l'équation (3) mais suivant la formule simplifiée.

$$(4)\quad \text{C. a. r.} = \frac{(\text{pH} - 4,\ 2) \times \text{C}}{1,\ 6}$$

La simplification due à Bisgaard et Nörvig est évidente, mais il est certain qu'elle déforme sensiblement la conception d'Hasselbalch. Les hyperboles tracées suivant l'un ou l'autre procédé ne sont nullement superposables, et seule, l'approximation qu'Hasselbalch lui-même reconnaît à sa constante, pouvait permettre une semblable modification. Eriksen, Levinsen et Warburg (*26*) ont vivement critiqué la formule de Bisgaard et Nörvig, qui, d'après eux, amène des erreurs notables, surtout dans les courbes élevées, ce qui se conçoit aisément.

Bisgaard et Nörvig ont ensuite proposé de calculer le coefficient ammoniacal réduit, non pas à partir d'une hyperbole déterminée par plusieurs points, mais à

Fig 2

l'aide d'un seul point de cette hyperbole ; autrement dit, puisque la constante K est caractéristique d'un sujet donné, on peut la calculer au moyen d'un seul échantillon d'urine et en tirer le coefficient ammoniacal réduit à l aide de la formule 4. Pratiquement Bisgaard

et Nörvig se servent pour cela des urines des 24 heures. Comme l'ont fait justement remarquer Eriksen, Levinsen et Warburg (*26*), cette simplification ne se justifie pas et dépasse singulièrement la conception première d'Hasselbalch. C'est cependant aux données de Bisgaard et Nörvig que se sont reportés la plupart des auteurs qui ont étudié et appliqué les idées d'Hasselbalch. Bigwood (*9*) les a de nouveau confirmées expérimentalement ; il signale que les limites normales du coefficient ammoniacal réduit, qui sont 3 et 5, 5, doivent être reportées à 2 et 6 si on le calcule à partir d'un seul échantillon d'urine.

Schröder (*91*) modifia légèrement la formule d'Hasselbalch et lui donna la forme suivante :

$$\frac{\dfrac{\text{N ammoniacal}}{\text{N uréique} + \text{N ammoniacal}}\ (\text{pH} - 4{,}2)}{1,\ 6}$$

Enfin, N. Fiessinger et Guillaumin (*27*) ont adopté le rapport

$$\frac{\dfrac{\text{N formol}}{\text{N hypobromite}}\ (\text{pH} - 4{,}2)}{1,\ 6}$$

auquel ils ont donné le nom de « coefficient ammoniacal corrigé » et auquel ils attachent une grande importance dans l'étude de l'insuffisance hépatique.

3° Critique mathématique des formules théoriques

Malgré les bases solides sur lesquelles ils semblaient s'appuyer, les travaux d'Hasselbalch ont déjà fait l'objet de critiques sérieuses.

En 1923-24, Hubbard (47) observa des faits en désaccord avec le coefficient d'Hasselbalch, et trouva qu'il existait entre le pH et la concentration de l'ammoniaque dans l'urine un rapport plus étroit qu'entre le pH et le rapport $\frac{N/NH3}{N \text{ total}}$. Mariott et Howland (57) arrivèrent à des conclusions analogues.

Remarquons qu'Hasselbalch n'a jamais attribué lui-même à sa constante et à son coefficient la rigueur absolue que certains de ses disciples ont voulu y voir. Il note dans de nombreux faits expérimentaux des écarts appréciables, variables suivant les individus. Mais alors que ces écarts lui semblent toujours compris dans des limites relativement restreintes, puisqu'il parle d'erreurs de 5% en plus et en moins, M. Rafflin (85) a trouvé chez des individus sains, des variations de K (calculé, il est vrai, à partir d'une équation modifiée) allant du simple au double. Il a d'ailleurs montré qu'*a priori* la formule d'Hasselbalch ne pouvait aboutir expérimentalement à une valeur constante. Si l'on admet, en effet, que le travail physiologique du rein s'accomplit exactement en accord avec cette formule, une simple application de la loi des mélanges permet de conclure à l'impossibilité de la constance de K. Autrement dit, si l'on considère deux urines de pH et de coefficients ammoniacaux différents et de même constante K, si on les mélange, et si l'on calcule le pH et le coefficient ammoniacal de l'urine obtenue, l'application de la formule d'Hasselbalch conduit à une constante K' différente de celle des deux urines primitives. On peut exprimer ce fait en disant que la fonction

d'Hasselbalch n'est pas additive, comme, du reste, toute fonction du type f (x × y) = K ; elle n'est additive que si x et y (en l'espèce pH et C) restent constants, auquel cas, d'ailleurs irréalisable, il ne serait besoin d'aucune équation, puisqu'on aurait une identité évidente. La formule d'Hasselbalch ne peut donc qu'être approximative ; la critique mathématique que nous venons de rapporter pourrait expliquer, — du moins en partie, — les énormes variations observées normalement dans la constante au cours des 24 heures, le rein travaillant d'une façon continue et les urines recueillies n'étant que le mélange d'un nombre considérable de gouttes d'urines différant les unes des autres par leur composition.

C'est pour éviter les graves critiques faites à la formule d'Hasselbalch que M. Rafflin a proposé une nouvelle formule, résultat de tâtonnements empiriques, et que l'on peut écrire :

$$\frac{pH}{4} + \log \frac{N/NH^3}{N\ total} = K$$

Les variations de K ne dépasseraient pas 10% chez les sujets sains.

Nous avons fait remarquer, M. le Professeur Polonovski (*73, 75, 76*) et moi, que la formule de M. Rafflin ne diffère pas essentiellement de celle d'Hasselbalch, et que le remplacement du signe × par le signe + ne constitue qu'une modification apparente et non réelle. On peut en effet écrire l'équation sous la forme suivante :

$$\frac{1}{4} \log \frac{1}{H} + \log \frac{N/NH^3}{N\ total} = K$$

Or une addition de logarithmes revient à un produit des nombres entiers correspondants. Nous sommes donc bien en présence d'une fonction du type f (x.y) = K, qui n'est pas plus additive que celle d'Hasselbalch.

D'ailleurs cette première formule de M. Rafflin tombe sous le coup d'une critique beaucoup plus grave encore. C'est qu'en effet dans le rapport $\frac{\text{N /ammoniacal}}{\text{N total}}$ l'azote ammoniacal est exprimé en milligrammes et l'azote total en grammes, ce qui revient à multiplier le rapport par 1.000. De ce fait, M. Rafflin introduit artificiellement dans son équation le logarithme de 1.000, soit 3, chiffre qu'il faut donc retrancher de la constante si l'on veut se rendre compte des variations réelles du rapport étudié. Or, la constante de Rafflin oscillant généralement entre 2, 5 et 4, si nous effectuons cette soustraction, nous voyons que la constance de l'expression n'est qu'apparente, et que la faible amplitude des variations résulte bien plus d'un artifice de calcul que de l'invariance d'un phénomène biochimique. Les variations réelles sont en effet de l'ordre de celles de la constante d'Hasselbalch, modifiées seulement par le fait qu'en divisant le pH par 4, on a rendu moins sensibles ses oscillations.

Par la suite, M. Rafflin a fait entrer dans sa formule de nouveaux facteurs, et aboutit ainsi à de nouvelles « constantes ». L'importance du volume horaire lui a paru de tout premier ordre, et l'a conduit à apporter à sa formule initiale, le terme correctif $\log \frac{Vh}{6}$, Vh étant

le volume horaire exprimé en centimètres cubes ; la nouvelle formule est la suivante :

$$\frac{pH}{4} + \log \frac{N\ amm.}{N\ tot} + \log \frac{Vh}{6} = K_1$$

Les variables de cette équation seraient, en outre, d'après M. Rafflin, reliées deux à deux par toute une série de relations que voici :

$$pH - \log Vh = K_3$$

$$\log N\ am + \frac{3 \log Vh}{4} = K_4$$

$$\log N\ am + \frac{7\ pH}{12} = K_5$$

$$\log N\ tot + \frac{Vh}{2} = K_6$$

$$\log N\ tot + \frac{pH}{2} = K_7$$

$$\frac{pH}{4} + \log N\ tot + \frac{\log Vh}{12} = K_8$$

$$\frac{pH}{4} + \log Nam + \frac{\log Vh}{3} = K_9$$

Nous n'avons rappelé ces formules que pour faire remarquer qu'en toutes rigueurs elles ne pourraient donner lieu à des constantes que si toutes les variables considérées étaient elles-mêmes constantes [1]. Il est

1. Il ne peut en effet exister, entre les 4 variables considérées par M. Rafflin, plus de 3 équations ; il n'y a plus de variations possibles

bien certain que K_3, K_4, K_5, etc., sont en réalité des variables, et les équations correspondantes des inégalités. C'est ce qui résulte des données mêmes de M. Rafflin ; seulement au lieu de :

$$x + y = K_3 \pm a,$$
$$x' + y' = K_4 \pm b, \text{ etc.}$$

il devrait écrire :

$$K_3 - a < x + y < K_3 + a, \text{ etc.}$$

Mais alors on ne voit pas bien quel peut être l'intérêt pratique de ces séries d'inégalités, puisqu'elles ne simplifient rien et risquent au contraire de fausser l'interprétation des phénomènes physiologiques.

M. Rafflin prétend que ses formules « encadrent assez bien les faits », ce que l'on admet difficilement si l'on considère que les variations des facteurs étudiés sont de faible amplitude, et que le principal d'entre eux, la concentration en ions H, se trouve presque constamment sous un radical. Il est certain, comme le remarque M. Rafflin, que les « variations des constantes » sont inférieures à la somme des valeurs absolues des variations des variables ; mais cela résulte du simple jeu des probabilités, indépendamment de toute relation entre les variables, comme l'ont bien montré Lematte et Kahane (*53*). « Le simple examen de la composition de l'urine montre immédiatement quels sont les constituants en proportion anormale et renseigne, par consé-

---

s'il y a 4 équations, puisqu'alors les valeurs inconnues se trouvent déterminées. S'il y a plus de 4 équations, ou bien elles sont réductibles à 4, ou bien elles sont incompatibles entre elles.

quent, autant que le calcul des constantes de M. Rafflin » (Lematte et Kahane, id.)

4° Critique biologique des formules théoriques

Aux critiques des conceptions d'Hasselbalch, que nous venons de rapporter, il faut en joindre d'autres, tirées de l'examen des faits pathologiques.

Les auteurs qui ont étudié les cas d'alcalose (Bisgaard (*10* à *13*), Nörvig (*67*), Larsen (*11*) etc) ont été frappés par la complexcité des faits observés. Ils ont été amenés à distinguer deux catégories d'alcaloses.

Dans la première, dont le type est la tétanie par hyperventilation pulmonaire, le coefficient ammoniacal réduit baisse notablement ; la courbe représentative du sujet est déplacée vers le bas et se rapproche beaucoup des axes de coordonnées. Mais dans la seconde, on rencontre de nombreux cas d'alcalose ne répondant pas à ce type normal, et nous touchons là à un nouveau point faible des théories d'Hasselbalch. En effet dans l'épilepsie, dans la tétanie parathyréoprive, alors qu'il existe une augmentation indiscutable de l'alcalinité sanguine, les coefficients ammoniacaux réduits s'élèvent, les hyperboles équilatères correspondantes subissent une ascension paradoxale qui les rejette dans la zône d'acidose. C'est pour ces cas aberrants que l'école danoise créa la notion et le terme de « syndrome urinaire de dysrégulation ». Les essais d'explication de ces phénomènes sont peu satisfaisants : l'hypothèse d'une rétention azotée avec débit ammoniacal normal, basée sur quelques faits observés chez des épileptiques, ne semble pas devoir être retenue.

Si, jusqu'à présent, aucune formule n'est pleinement satisfaisante c'est qu'il y a plus de facteurs variables que n'en contiennent les équations proposées, et que ce qui est à peu près exact « qualitativement », devient erroné dès qu'on cherche une rigueur trop grande.

Hasselbalch a étudié les variations de l'azote ammoniacal en fonction de deux variables : le pH urinaire et l'azote total excrété. Or, nous avons montré avec M. Polonovski (77) que tout en conservant momentanément l'hypothèse que toute l'ammoniaque est bien secrétée en vue du maintien de l'équilibre acide-base, l'élimination reste en réalité sous la dépendance de deux facteurs : les modifications du pH sanguin au niveau des capillaires du rein, et les variations quantitatives des composés ammoniogènes. Nous ne connaissons ni l'un, ni l'autre de ces deux facteurs, dont le pH urinaire et l'azote total ne peuvent être que des témoins très imparfaits.

Il faut aussi remarquer que la notion d'hyperbole, qui pratiquement paraît tant simplifier l'interprétation des faits, présuppose deux axes asymptotiques, et que rien n'autorise à envisager pareilles limites à un phénomène biologique très rapidement borné dans les deux sens : tout d'abord par la valeur même du coefficient ammoniacal, qui ne peut jamais tendre vers l'infini, mais tout au plus vers l'unité (arbitrairement multipliée par un facteur entier, 100, pour la commodité des calculs et des constructions graphiques), et d'autre part, par les limites expérimentales du pH urinaire : 4,4 et 8,6. La partie de l'hyperbole qui nous concerne n'intéresse donc que la région fortement

convexe de la courbe, c'est-à-dire celle pour laquelle le graphique, étant donné surtout le manque de concordance exacte avec les résultats expérimentaux, est le moins concluant.

Le véritable problème de l'élimination ammoniacale demanderait, pour être résolu théoriquement qu'on pût répondre préalablement aux trois questions suivantes :

1° — L'origine de l'ammoniaque est-elle uniquement rénale et NH^3 sanguin préformée (dosée dans le sang de l'artère rénale) n'intervient-elle pas dans l'ammoniaque urinaire ?

2° — Si la totalité ou simplement une partie de l'ammoniaque est d'origine rénale, et si cette production est fonction du pH sanguin, quelle est la forme mathématique de cette fonction, et quel est en outre les rapports entre le pH sanguin et le pH urinaire, rapport que nous savons devoir être dominé autant par les pouvoirs tampons de l'urine et du sang que par la quantité et la nature des substances acides que le rein doit éliminer ?

3° — Quel est le composé ammoniogène et comment le doser pour évaluer le rapport

$$\frac{\text{azote ammoniacal}}{\text{azote ammoniogène}} \ ?$$

Chercher par toute autre voie la relation théorique existant entre le pH urinaire et l'excrétion ammoniacale ne peut être qu'un expédient propre à masquer notre ignorance. Aussi nous sommes-nous efforcés d'aborder expérimentalement les nouvelles conditions du problème.

CHAPITRE II

TECHNIQUES

Au cours des déterminations que nous avons faites, il nous a paru important de nous entourer du maximum de garanties possibles, afin que l'on ne puisse imputer à des erreurs expérimentales les discordances que nous pourrions trouver entre nos résultats et ceux d'autres auteurs.

Dans la plupart de nos séries d'expériences, nous avons suivi à peu près exactement le mode opératoire d'Hasselbalch. Nous avons recueilli les urines de 2 en 2 heures, ou de 3 en 3 heures pendant la journée, l'urine de la nuit formant un échantillon unique. Il est bien évident qu'il y aurait avantage à éviter cette irrégularité nocturne de l'espacement des prélèvements. Nous n'avons opéré de cette façon que pour des raisons de commodité, et nous avons d'ailleurs pu observer que les résultats expérimentaux trouvés pour l'urine du matin ne se comportaient guère d'une façon différente des autres.

Nous avons évité l'altération de l'urine en la recueillant directement sous une couche de toluène, ou mieux d'huile de paraffine, et en l'additionnant de quelques

fragments de thymol. D'ailleurs, dans la plupart des cas, nous avons diminué encore les causes d'erreurs en faisant nos déterminations dans les heures suivant immédiatement l'émission de l'urine ; nous n'avons jamais attendu plus de 24 heures pour examiner une urine.

A la colorimétrie, nous avons préféré pour la mesure du pH, la méthode électrométrique. Nous nous sommes servi de l'électrode décrite par Swyngedauw (*92*) dans sa thèse ; elle nous offrait en effet des avantages d'exactitude et de rapidité vraiment remarquables. Pour les urines acides, nous avons suivi la technique ordinaire : l'électrode à hydrogène, préalablement saturée, est plongée dans l'urine et maintenue à saturation par un courant d'hydrogène, comme dans les électrodes similaires : la rapidité de l'équilibre permet de faire aisément de nombreuses déterminations en quelques minutes. Pour les urines alcalines ou voisines de l'alcalinité, ($pH > 6$), il nous a paru indispensable d'employer la technique préconisée par Swyngedauw pour le sang et en général pour tous les liquides biologiques susceptibles de renfermer du CO^2 et de le perdre sous l'influence d'un courant d'hydrogène ; notre expérience à ce sujet nous a montré la nécessité de cette correction, sans laquelle on s'exposerait à des erreurs assez notables. On opère alors sous une couche d'huile de paraffine et on arrête le courant d'hydrogène pendant la détermination, la saturation se maintenant grâce à la bulle de gaz qui entoure l'électrode ; l'équilibre entre le CO^2 dissous et le CO^2 contenu dans cette atmosphère restreinte est obtenu par un dispositif d'aspiration du

liquide examiné qui laisse intacte la bulle d'hydrogène en renouvelant constamment le liquide en contact avec elle ; quand l'équilibre est atteint, le pH peut être mesuré avec la plus grande exactitude.

Pour doser l'ammoniaque, nous avons choisi, parmi les procédés employés couramment dans les laboratoires, celui de Folin (*32*) qui consiste à déplacer NH^3 par l'air, après libération par une base faible, et à la fixer sur un acide fort. Le dispositif utilisé fut celui de Polonovski et Vallée (*80*). La technique de Yovanovitch (*98*), — alcalinisation par le carbonate de lithine, — a retenu notre attention. Il importe de noter que, dans ces conditions, pour obtenir de bons résultats lorsqu'on opère sur l'urine, il faut faire l'entraînement dans un vide très poussé, et pendant un temps supérieur à celui qu'indique Yovanovitch : 18 à 20 minutes nous ont paru suffisantes dans la plupart des cas ; il est nécessaire de maintenir l'urine à une température de 40°-45°. Des séries de déterminations sur des solutions témoins d'urée et de sels ammoniacaux nous ont montré que, dans ces conditions, on dosait toute l'ammoniaque, et pratiquement rien que l'ammoniaque.

Toutes nos déterminations ont toujours été faites en double ou en triple de manière à éviter toute erreur fortuite. A maintes reprises, des séries de contrôle ont été faites, qui nous ont donné entière satisfaction.

Nous avons dosé l'azote total par la méthode de Kjehldahl ; dans certaines de nos séries, nous avons également dosé l'urée au xanthydrol, et dans tous les cas la connaissance de l'azote à l'hypobromite a complété nos données.

CHAPITRE III

VARIATIONS DE LA VALEUR K DE LA FORMULE D'HASSELBALCH

Il nous a semblé logique de contrôler tout d'abord les critiques faites à la formule et aux courbes d'Hasselbalch dans les conditions physiologiques. Nos premières expériences ont donc porté sur des sujets sains, vivant dans des conditions normales de régime et de travail.

Jamais, au cours des 24 heures, nous n'avons rencontré de constance absolue en appliquant la formule d'Hasselbalch. Les variations de K sont souvent considérables, les extrêmes présentant par rapport à la moyenne des écarts de 50 p. 100 et plus, ce qui nous donne pour K des valeurs oscillant au moins du simple au double. Le tableau ci-contre donne un exemple de ce que nous avons toujours observé :

La valeur K de l'avant dernière colonne est calculée suivant l'équation de Bisgaard et Nörvig.

$$\frac{\text{pH-4,2}}{0,4} \times C \times 100 = K$$

Les valeurs observées s'échelonnent pour un même sujet de 8,50, à 26,33, et ces variations cadrent évidemment très mal avec la « constance » du produit que l'on

est habitué à considérer pour les coordonnées d'une hyperbole équilatère.

Si, en effet, faisant abstraction des directives d'Hasselbalch, nous traçons simplement, par rapport à 2 axes de coordonnées, dont l'origine serait arbitrairement

TABLEAU I

Heures	Quantité d'urine en cm³	pH	N ammoniacal	N total	N uréique (xanthydrol)	N hypobrom.	C	K	K'
			g	g	g	g			
8 heures	45	6,49	0,64	14,05	9,63	11,77	4,58	26,33	11,93
10 —	125	7,14	0,26	7,78	6,86	7,43	3,41	25,06	12,05
12 —	255	6,25	0,17	6,77	5,96	6,38	2,58	13,15	4,34
14 —	140	6,43	0,31	11,25	10,7	10,50	2,73	15,01	5,55
16 —	770	6,27	0,097	2,64	2,16	2,50	3,56	18,33	7,15
18 —	92	5,65	0,22	9,15	7,13	8,10	2,36	8,50	1,63
20 —	51	5,07	0,61	14,54	11,26	13,52	4,23	9,18	—0,88
6 —	503	6.41	0,21	10,83	9,03	9,83	1,93	10,61	3

fixée aux points pH = 4,2 et C = O, les points résultant de nos expériences, la courbe qui les réunit n'a rien d'une hyperbole équilatère, rien même qui la rappelle en quoique ce soit.

Si nous essayons cependant de tracer une hyperbole moyenne se rapprochant le plus possible des différents points expérimentaux, nous avons alors le choix entre

deux courbes suivant que nous garderons comme asymptotes les axes de coordonnées, ainsi que l'ont fait Bisgaard, Nörvig, etc, ou que nous construirons l'hyperbole la plus voisine de nos points expérimentaux avec de nouveaux axes asymptotiques. Dans ce dernier cas,

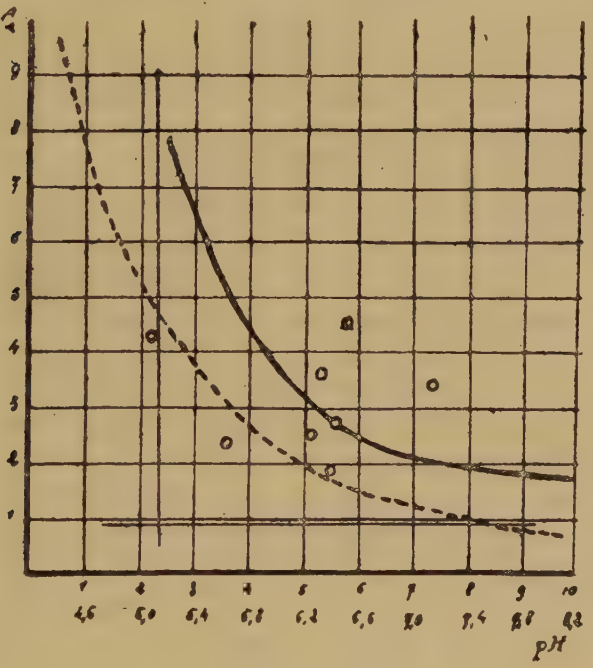

Fig 3.

la valeur de K doit être calculée par rapport à ces nouveaux axes de coordonnées, suivant la formule d'Hasselbalch :

$$\frac{pH - a}{0,4} \times (C - b) \times 100 = K$$

Nous avons porté les chiffres ainsi obtenus dans la dernière colonne K' du Tableau I. Les écarts sont aussi grands pour K' que pour K, et les points expérimentaux s'éloignent autant de la seconde hyperbole que de la première.

Dans des expériences faites sur un même sujet normal au cours de régimes différents, et dont nous rapporterons le détail au chapitre suivant, nous avons vu la constante K varier de 28 à 6, chiffres très voisins de ceux donnés par Hasselbalch et par Bigwood (9) comme limites supérieure et inférieure de la constante chez l'homme normal (fig. 2) ; la plupart (mais non la totalité) des points expérimentaux s'inscriraient dans la zone ombrée. Mais alors que les auteurs précédemment cités assignaient à chaque sujet non pathologique une courbe unique située entre ces limites et pouvant, d'après Bisgaard et Nörvig, être construite à chaque instant par la simple détermination de l'un de ses points, nous voyons au contraire que, pour un même individu, il y a entre les deux courbes extrêmes une infinité de tracés possibles, dont aucune ne peut être considéré comme personnel et caractéristique. Le tracé de la courbe d'après un échantillon d'urine quelconque serait donc susceptible d'être grossièrement erroné.

En présence de semblables résultats, on pouvait nous objecter que la critique théorique du manque d'additivité de la formule d'Hasselbalch devait nous faire prévoir des variations dans la constante moyenne. Mais alors, il est bien évident que si la formule d'Hasselbalch reste exacte au cours de la sécrétion rénale, on doit être conduit à des valeurs de K s'éloignant d'autant moins

de la valeur moyenne propre à chaque sujet que l'on s'adressera à des prélèvements d'urine moins abondants parce que plus rapprochés. Or, l'expérience nous a montré que, loin de croître avec l'espacement des prises d'urine, les divergences au contraire s'atténuaient.

Dans une première série d'expériences (*74*) qui portait sur six heures, nous avons prélevé les urines toutes les heures ; nous avons déterminé leur pH, leur coefficient ammoniacal, et nous avons calculé la constante selon la formule d'Hasselbalch. Nous avons ensuite mélangé les échantillons consécutifs, 2 à 2, puis 3 à 3, proportionnellement aux quantités émises ; nous avons chaque fois déterminé le pH des mélanges obtenus ; nous avons calculé les coefficients primitivement trouvés. De la sorte, nous étions en présence des mêmes résultats que ceux que nous aurions obtenus à la suite de prélèvements faits toutes les heures, toutes les deux heures ou toutes les trois heures. Nous avons effectué une autre série d'expériences partant sur 24 heures, où les prises initiales furent faites toutes les trois heures pendant le jour, les urines nocturnes étant recueillies en une fois comme d'habitude. Le tableau II résume les résultats de toutes ces déterminations.

Plus les prélèvements sont rapprochés, plus l'amplitude des variations de K augmente.

Contrairement à ce que le calcul pouvait nous faire prévoir, l'espacement des prises tend à uniformiser la constante. Or, l'urine sécrétée pendant une heure n'est déjà elle-même qu'un mélange extrêmement complexe : nous sommes encore loin de l'aspect réel de la question. Il nous semble donc naturel de supposer que les varia-

tions observées habituellement sont encore très inférieures aux variations possibles dans un court laps de temps.

TABLEAU II

Heures	Volume en cm³	pH	G	K	Heures	Volume en cm³	pH	C	K
15 heures	43	6,63	3,06	16,98	9 heures	80	5,45	3,78	11,8
16 —	118	6,57	3,4	18,53	12 —	105	6,85	1,72	11,6
17 —	105	6,07	4,71	**21,19**	15 —	125	5,43	3,29	10,19
18 —	58	5,83	3,2	12,96	18 —	180	6,48	1,65	**9,4**
19 —	38	5,63	3,53	**12,53**	21 —	105	5,69	5,08	**18,94**
20 —	30	5,76	5,26	20,91	6 —	352	5,73	3,26	12,45
15 h.+16 h.	161	6,59	3,29	**19,74**	9 h.+12 h.	185	5,97	2,67	12,01
17 h.+18 h.	163	6,02	4,01	18,24	15 h.+18 h.	305	6,06	2,44	**11,34**
19 h.+20 h.	68	5,71	3,99	**14,96**	21 h.+6 h.	457	5,71	3,11	**13,53**
15+16+17 h.	266	6,37	3,76	20,30	9+12+15 h.	310	5,99	2,47	13,23
18+19+20 h.	126	5,86	3,72	15,43	18+21+6 h.	637	5,79	3,15	12,66
15 à 20 h.	392	6,23	3,74	19,07					

La question est encore plus complexe de ce fait que l'urine étudiée n'est que le mélange des urines excrétées au même moment par chacun des deux reins. Or, les expériences faites au cours de divisions d'urine ont

montré que les reins ne travaillaient pas simultanément sous le même régime, et que les constantes K des urines droite et gauche différaient notablement, ainsi qu'en témoignent les exemples ci-dessous :

TABLEAU III.

M. R... — *Ptose rénale droite* — Temps de recueil : 30 min.

Rein	Vol en cm³	pH	N/NH³ p.1.000	N tot. p.1.000	C	K
			gr.	gr.		
Droit	15	5,92	0,120	5,12	2,34	10,06
Gauche	30	6,75	0,085	2,21	3,84	24,50

M. G... — *Ptose rénale droite.* — Temps de recueil : 30 min.

Rein	Vol. en cm³	pH	N/NH³ p.1.000	N. tot. p.1.000	C	K
			gr.	gr.		
Droit	7	5,02	0,425	8,89	4,78	9,8
Gauche	12	5,20	0,110	2,14	5,40	12,85

M. B... — Temps de recueil : 15 mir.

Rein	Vol. en cm³	pH	N/NH³ p.1.000	N. tot. p.1.000	C	K
			gr.	gr.		
Droit	62	6,08	0,030	1,09	2,75	12,92
Gauche	44	6,50	0,0465	0,85	5,47	31,45

Nous avons déjà fait remarquer (*74, 76*) que dans les variations de K, tout se passait comme si la loi des

grands nombres uniformisait d'autant plus la valeur de K que l'observation portait sur une plus grande sommation de gouttes d'urine. Dans des séries d'expériences comme celles que nous résumons au Tableau II, où le pH et le coefficient ammoniacal varient dans d s limites assez restreintes, si l'on admettait que ces variations fussent dues au hasard et complètement indépendantes l'une de l'autre, la constante moyenne trouvée par l'application du calcul des probabilités, serait en effet, analogue à celle que nous donne l'expérience ! Bien plus, si l'on effectuait les mêmes opérations en considérant les variations maxima du pH et du coefficient ammoniacal, les oscillations de la constante ne seraient pas de beaucoup supérieures à celles que nous avons observées dans certains cas. En prenant, par exemple, les chiffres du Tableau I, en multipliant le plus petit coefficient ammoniacal observé par le pH le plus élevé de la série, et, inversement, le plus grand coefficient ammoniacal par le plus petit pH, les deux valeurs extrêmes ainsi trouvées sont égales respectivement à 33, 66 et 4, 24, alors que les valeurs limites résultant de la formule d'Hasselbalch, sont de 26,33 et 9,5.

Nos résultats confirment donc, une fois de plus, l'impossibilité de faire cadrer les rapports du pH et du coefficient ammoniacal avec une formule mathématique du type de celle d'Hasselbalch.

D'ailleurs, nous avons pu observer de nombreux cas où le pH et le coefficient ammoniacal varient dans le même sens : dans le Tableau I, par exemple, nous voyons que le pH tombe de 7,14 pour l'urine de 10 heures, à 6,25 pour celle de 12 heures, et que, parallèlement, le

coefficient ammoniacal passe de 3,41 à 2,58 ; à 14 heures, le pH remonte à 6,43 et le coefficient ammoniacal suit exactement l'ascension en passant à 2,73. Même si l'on corrige les résultats en tenant compte du débit horaire de l'urine, — en appliquant par exemple la première équation de Rafflin, — la discordance persiste d'une façon évidente.

CHAPITRE IV

ABSORPTION AZOTÉE ET ÉLIMINATION AMMONIACALE

Parmi les trois questions que nous nous sommes posées à la fin du chapitre I, celle de la nature du composé ammoniogène a tout d'abord retenu notre attention. Nous avons essayé de préciser dans quelle mesure le rapport pratique $\frac{\text{azote ammoniacal}}{\text{azote total}}$ pouvait se superposer au rapport $\frac{\text{azote ammoniacal,}}{\text{azote ammoniogène}}$ le seul que nous puissions considérer théoriquement.

I. — L'Élimination ammoniacale au cours des différents régimes alimentaires.

En premier lieu *(76)* nous avons cherché à faire varier l'apport azoté alimentaire, quantitativement d'abord, puis qualitativement, tout en maintenant un régime énergétique constant et nous avons étudié les variations consécutives du pH et du coefficient ammoniacal de l'urine.

Nous avons soumis un sujet normal successivement à des régimes différents : régime mixte ordinaire, — régime végétarien strict, pauvre en protides, — régime hyperazoté, pauvre en glucides, — et enfin diète hydrique (absorption de 125 cm3 d'eau toutes les deux heures). Dans chaque cas, nous n'avons fait nos prélèvements qu'après huit jours de régime, de façon à éviter les causes d'erreur dues à la présence dans l'organisme de réserves protidiques ou glucidiques importantes. Pour le jeûne, nous avons opéré le deuxième jour. Le tableau IV résume nos résultats.

TABLEAU IV

Heures	I		II		III		IV	
	pH	C	pH	C	pH	C	pH	C
8 heures	5.89	2,03	5,82	4,15	6,16 (9 heures)	1,58 (9 heures)	5,71	1,71
10 —	7,28	1,08	7,78	1,81			6,04	0,81
12 —	7,78	1,02	7,91	1,25	5,85	1,47	6,10	3,48
14 —	5,80	2,04	6,22	3,45	5,49	2,63	5,78	5,84
16 —	6,96	1,16	6,47	2,82	6,30	1,16	5,11	2,87
18 —	6,78	1,84	6,19	5,42	5,98	3.08	5,15	2,27
20 —	6,35	3,03	6,25	3,24	5,25	3,63	5,20	4,74
6 —	6,18	3,47	6,32	3,97	5,54	4,51	5,30	3,26

I. Régime ordinaire
II. Régime végétarien.
III. Régime hyperazoté.
IV. Diète hydrique.

Notons en passant que, conformément aux données classiques, le pH urinaire croit progressivement quand on passe du régime hyperazoté, — dont le jeûne est, chez un sujet maigre, un cas particulier, — au régime végétarien. D'autre part, comme Hasselbalch l'avait déjà fait remarquer, le pH, qui est presque constant

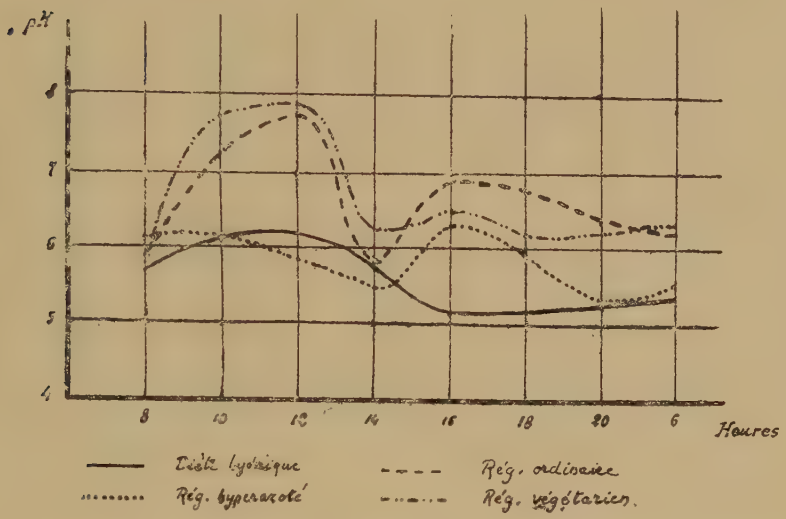

Fig. 4.

dans le jeûne et le régime hyperazoté pauvre en glucides, présente au contraire un maximum accusé à midi et un autre moins net à 16 heures dans les régimes mixte et surtout végétarien. (Fig. 4).

Un simple coup d'œil jeté sur les chiffres du Tableau IV permet de se rendre compte que, si nous portons les coefficients ammoniacaux en ordonnées, et les pH en

abscisses, nous déterminons des points, qu'il nous est tout aussi impossible de situer sur une même hyperbole équilatère que dans les expériences rapportées au chapitre précédent.

Nous avons résolu la difficulté en construisant, comme Hasselbalch, une courbe hyperbolique moyenne pour chaque série de points. Nous avions pensé tout d'abord choisir comme asymptotes de nos hyperboles les axes mêmes de coordonnées, ainsi que le faisaient Bisgaard et ses continuateurs. Cela nous aurait permis en même temps qu'une comparaison plus facile entre les différentes courbes, une assimilation meilleure des résultats expérimentaux à ce qui se passe chez l'individu normal, quand la réserve alcaline du plasma est suffisante et que l'ammoniaque ne peut intervenir qu'accessoirement dans la régulation de l'équilibre acide-base. Nous avons conservé cependant le mode de représentation employé déjà par Hasselbalch, plus commode dans les cas pathologiques d'acidose et d'alcalose, où l'on note alors des déplacements marqués des axes, et surtout de l'axe des abscisses.

Les hyperboles tracées sont différentes pour chacun des régimes suivis. Elles se déplacent vers le haut et vers la droite, autrement dit vers les coefficients ammoniacaux et les pH élevés, quand le régime alimentaire s'enrichit en glucides et s'appauvrit en azote. (Fig. 5).

Les modifications du coefficient ammoniacal ont été dans tous les cas insuffisantes pour compenser les variations de l'acidité réelle de l'urine.

L'examen des graphiques de la figure 5 nous autorise à prétendre que la quantité d'azote ammoniacal

excrétée est dans une assez large mesure indépendante de l'élimination azotée totale, et que le rapport

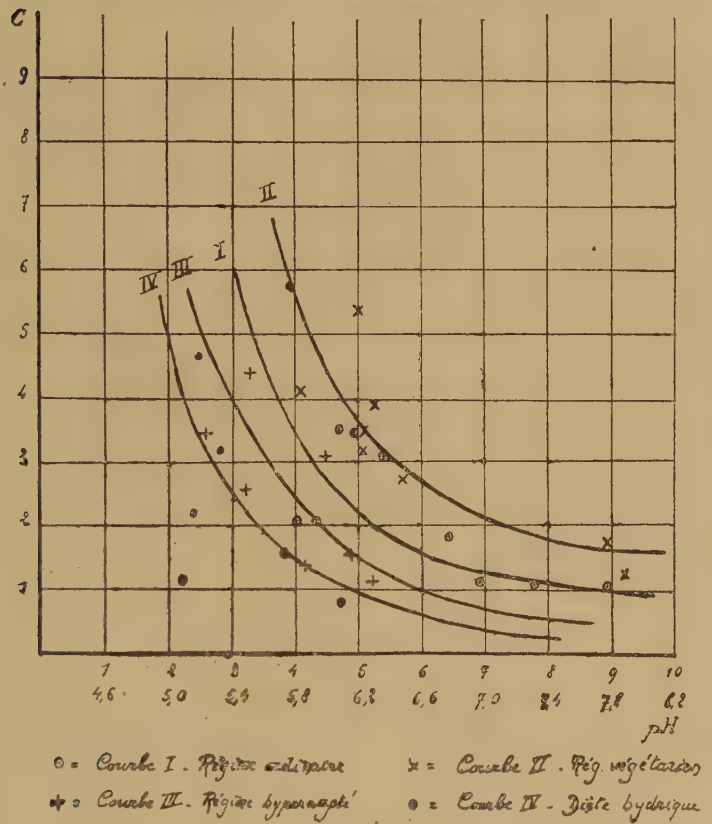

Fig. 5.

$\frac{\text{N ammoniacal}}{\text{N total}}$ n'est nullement superposable au rapport $\frac{\text{N ammoniacal}}{\text{N ammoniogène}}$. Si nous calculons, pour chaque

régime, le coefficient ammoniacal moyen, nous voyons qu'il passe de 2, 36 pour le régime ordinaire à 3, 13 et 3, 19 seulement pour le régime hyperazoté et la diète hydrique, alors qu'il atteint 3, 52 dans le régime végétarien. La différence est encore plus frappante si l'on considère les coefficients réduits (calculés suivant la formule modifiée de Bisgaard et Nörvig) ; ils passent de 2, 57 pour la diète hydrique à 3, 03 pour le régime hyperazoté, — 3, 57 pour le régime ordinaire, — et 4, 91 pour le régime végétarien. Autrement dit, les coefficients ammoniacaux diminuent au fur et à mesure que l'apport azoté augmente. Tout se passe comme si, dans le rapport $\frac{\text{N ammoniacal}}{\text{N total}}$, le dénominateur avait augmenté sans que le numérateur ait été influencé, ou, tout au moins, comme si les variations du numérateur étaient restées très inférieures dans les deux sens à celles du dénominateur.

II. — Élimination ammoniacale et régimes azotés

Nous avons voulu, dans une deuxième série d'expériences (75), préciser d'une manière plus rigoureuse et plus complète le rôle de l'azote alimentaire dans l'élimination ammoniacale.

Nous avons soumis un sujet normal à un régime mixte ordinaire de composition à peu près constante. Nous avons déterminé dans ces conditions les coefficients ammoniacaux et le pH de l'urine, recueillie toutes les trois heures pendant la journée et en une fois pendant la nuit. Nous avons ensuite ajouté à ce

régime une quantité équivalente d'azote sous différentes formes. Cette quantité fut choisie suffisante pour doubler à peu près l'azote total éliminé. Nous avons supplémenté le régime d'abord par 20 grammes d'urée (9 gr. 3 d'azote amidé), puis par 45 grammes de glycocolle (8 grs d'azote aminé), par 60 grammes de gélatine (8 grs d'azote protidique simple), et enfin par 8 à 10 grs d'azote protidique complexe (régime hyperazoté riche en viande, nucléoprotéides, et protéines végétales). Les quantités d'azote éliminé n'ont pas été absolument identiques dans tous les cas ; il faut chercher la cause de ce fait dans l'imprécision qui s'attache malgré tout au régime principal de base suivi, dans la rapidité variable de l'élimination, et aussi dans la facilité plus ou moins grande avec laquelle les différentes substances ingérées peuvent être mises en réserve par l'organisme (c'est le cas, en particulier, du glycocolle).

Les résultats obtenus n'en sont pas moins concluants, le tableau V les reproduit en détail.

L'azote uréique a été éliminé en totalité sans influer en rien sur l'ammoniaque, dont la quantité n'a guère varié. Ce résultat, qui confirme celui de nombreux auteurs, laisse prévoir que l'ammoniaque urinaire ne tire pas son origine de la décomposition de l'urée. Ce produit final de dégradation des albumines traverse l'organisme sans subir aucune transformation, ou s'il en subit, revient finalement au niveau du rein sous sa forme première.

L'azote glycocollique n'a été rejeté qu'en partie ; l'azote urinaire a cependant été augmenté d'une façon appréciable (40 %) sans que l'azote ammoniacal ait

TABLEAU V

Régime ordinaire

HEURES	Vol. en cm³	pH	N/N H³ p. 1000	Débit N/N H³	N tot. p. 1000	Débit N. tot.	C
			gr.	gr.	gr.	gr.	
9 h.	65	5,36	0,868	0,056	12,11	0,787	7,16
12 —	335	6,79	0,182	0,061	5,25	1,759	3,46
15 —	390	6,12	0,154	0,060	4,13	1,611	3,73
18 —	178	5,94	0,357	0,064	4,20	0,748	8,50
21 —	244	5,21	0,238	0,058	4,76	1,161	5
6 —	320	5,46	0,686	0,219	12,04	3,853	5,69
Total des 24 heures	1532	5,95	0,338	0,518	6,47	9,91	5.22

Régime ordinaire + 20 grammes d'Urée

HEURES	Vol. en cm³	pH	N/N H³ p. 1000	Débit N/N H³	N. tot p. 1000	Débit N tot.	C
			gr.	gr.	gr.	gr.	
6 h.	338	5,55	0,595	0,201	19,53	6,601	3,04
9 —	110	5,97	0,364	0,040	16,24	1,786	2,24
12 —	157	7,30	0,178	0,028	15,27	2,397	1,16
15 —	186	6,56	0,203	0,037	15,82	2,942	1,28
18 —	157	6,44	0,266	0,042	18,20	2,857	1,45
21 —	174	5,95	0,322	0,056	15,05	2,618	2,13
Total des 24 heures	1122	5,81	0,360	0,404	17,11	19,20	2,10

TABLEAU V *(Suite)*

Régime ordinaire + 45 grs de Glycocolle

HEURES	Vol. en cm³	pH	N/NH³ p. 1000	Débit N/NH³	N tot. p. 1000	Débit N tot.	C
			gr.	gr.	gr.	gr.	
6 h.	285	6,09	0,759	0,216	15,15	4,318	5,01
9 h.	75	5,74	0,889	0,066	17,78	1,333	5
12 h.	242	7,67	0,119	0,029	10,71	2,592	1,1
15 h.	242	6,91	0,210	0,051	7,35	1,779	2,85
18 h.	605	5,94	0,085	0,051	4,48	2,710	1,89
21 h.	272	6,27	0,154	0,042	5,95	1,618	2,58
Total des 24 heures	1721	6,38	0,264	0,456	8,10	13,95	3,27

Régime ordinaire + 60 grammes de Gélatine

HEURES	Vol. en cm³	pH	N/NH³ p. 1000	Débit N/NH³	N tot. p. 1000	Débit N tot.	C
			gr.	gr.	gr.	gr.	
6 heures	480	5,91	0,595	0,286	13,44	6,451	4,42
9 —	150	5,47	0,483	0,072	12,32	1,848	3,92
12 —	430	6,62	0,161	0,069	5,95	2,558	2,70
15 —	577	6,41	0,098	0,057	3,85	2,221	2,54
18 —	218	5,91	0,357	0,078	8,50	1,855	2,38
21 —	194	5,51	0,420	0,081	8,61	1,670	2,63
Total des 24 h.	2049	6,15	0,308	0,633	8,10	16,60	3,81

TABLEAU V *(suite)*

Régime ordinaire + 125 grammes d'Albumine							
HEURES	Vol. en cm³	pH	N/NH³ p. 1000	Débit N/NH³	N tot. p. 1000	Débit N tot.	C
			gr.	gr.	gr.	gr.	
6 heures	230	5,47	0,973	0,224	18,9	4,347	5,09
9 —	100	6,34	0,378	0,038	11,76	1,176	3,21
12 —	205	7,26	0,151	0,031	9,8	2,009	1,54
15 —	225	6,92	0,245	0,055	9,3	2,092	2,63
18 —	290	7,12	0,196	0'057	8,96	2,598	2,18
21 —	182	6,22	0,252	0,046	10,15	1,847	2,48
TOTAL des 24 h.	1232	6,60	0,366	0,451	11,42	14,07	3,19

été modifié : le glycocolle s'est donc comporté absolument comme l'urée. Ce résultat se trouve en désaccord complet avec les conclusions de Milheiro *(61)* dont nous avons déjà montré la fragilité au point de vue purement théorique. Nous n'avons pu effectuer l'expérience qu'avec le glycocolle : il est en effet difficile de se procurer en quantité suffisante d'autres acides aminés ; l'asparagine, à laquelle nous avions songé, présente le grave inconvénient de n'être tolérée par l'organisme qu'à un taux relativement faible (quelques grammes) et sans intérêt pour nos déterminations.

Nous nous proposons cependant de compléter nos données dans des expériences ultérieures, et de préciser

la façon dont se comportent différents acides aminés vis-à-vis de l'élimination ammoniacale.

Avec la gélatine, les résultats obtenus diffèrent déjà ; nous avions fait absorber 60 grs de gélatine accomodés sous forme de gelée aromatisée. Cet azote a été éliminé à peu près en totalité ; l'azote ammoniacal a subi une augmentation de 40 p. 100 environ, quoique le pH soit resté absolument stationnaire.

Enfin pour le régime hyperazoté ou l'excès d'azote a été surtout constitué par l'albumine de la viande de bœuf et des albumines végétales, nous avons une quantité d'ammoniaque sensiblement égale à celle du régime ordinaire, mais le pH est plus élevé : 6,6 au lieu de 5,9 (ce qui s'explique par le fait que nous avions fait prendre au sujet en expérience 6 gr. de bicarbonate de soude, pour contrebalancer, dans une certaine mesure, l'augmentation de l'acidité due aux protéines animales). Cette alcalinité relative de l'urine compense la faiblesse de l'élimination ammoniacale, ce qui fait que le coefficient ammoniacal réduit est supérieur aux trois précédents, tout en restant très au-dessous du coefficient ammoniacal réduit du régime ordinaire.

Il résulte de cette série d'expériences que les composés azotés ne commencent à avoir d'influence sur l'excrétion ammoniacale qu'autant qu'ils contiennent d'autres éléments que les substances quaternaires. Déjà sensible dans le cas de la gélatine et du régime hyperazoté simple, ce fait apparaît avec plus d'évidence encore dans une sixième expérience où le même sujet a été soumis à un régime où l'azote était fourni en quantité normale, mais presque exclusivement sous forme de

chair de poisson et d'œufs, autrement dit sous forme de protides riches en soufre, en phosphore et en éléments minéraux.

TABLEAU VI

Régime avec Albumines complexes							
HEURES	Vol. en cm^3	pH	N/NH^3 p. 1000	Débit N/NH^3	N tot. p.1000	Débit N tot.	C
			gr.	gr.	gr.	gr.	
9 h.	100	5,24	1,169	0,117	13,44	1,344	8,69
12 —	90	5,52	0,512	0,046	11,09	0,998	4,61
15 —	165	5,56	0,567	0,094	10,95	1,806	5,17
18 —	320	6,74	0,221	0,071	6,75	2,160	3,27
21 —	208	5,61	0,441	0,092	8,33	1,732	5,29
6 —	228	5,52	1,621	0,369	16,83	3,837	9,63
Total des 24 heures	1111	5,86	0,710	0,789	10,73	11,93	6,61

Pour un pH équivalent et un poids d'azote à peine plus élevé, nous voyons que l'azote ammoniacal a augmenté de 60 p. 100, le coefficient ammoniacal moyen passant de 5,22 à 6,61 et le coefficient ammoniacal réduit de 5,70 à 6,86.

Les récents travaux de Parnas *(69)* sur le métabolisme du muscle en activité, ont montré que l'ammoniaque qui se formait en quantité notable pendant la contraction musculaire, provenait pour la plus grande part de la désintégration des composés puriques. Nous avons voulu voir s'il n'en était pas de même au niveau

du rein, et si les purines n'entraient pas parmi les composés ammoniogènes.

Nous avons pratiqué l'expérience suivante : chez un sujet soumis à un régime normal, nous avons remplacé les protides animales (viande, œufs), par une quantité au moins équivalente (600 gr.) de ris de veau, c'est-à-dire d'albumines comprenant une forte proportion de nucléoprotéides, et dont la désintégration devait forcément augmenter d'une façon appréciable l'excrétion d'acide urique.

Voici au tableau VII les résultats que nous avons obtenus.

Alors que l'azote total excrété a augmenté de 60 % l'ammoniaque est passée de 0 gr. 44 à 0 gr. 57 seulement, pour les 24 heures ; comme dans les expériences précédentes, le coefficient ammoniacal moyen est tombé de 4,49 à 3,65, et le pH ayant peu varié, le coffiecient ammoniacal réduit s'est trouvé modifié dans les mêmes proportions.

L'ensemble de nos recherches sur les rapports qui unissent l'absorption azotée et l'élimination ammoniacale, ne nous a pas permis de déterminer la nature du ou des composés ammoniogènes. Aux dépens de quels corps ou de quelle catégorie de corps le rein fabrique-t-il de l'ammoniaque, c'est là une question à laquelle nous ne pouvons répondre. Mais de nos résultats découlent plusieurs conclusions d'une importance capitale dans l'étude de l'ammoniurie.

Tout d'abord, il serait excessif de nier la grande influence de l'acidité réelle sur l'ammoniaque urinaire. Si

TABLEAU VII

Régime mixte ordinaire.

Heures	Vol. en cm³	pH	N/NH³ p. 1000	Débit N/NH³	N tot. p. 1000	Débit N tot.	C
			gr.	gr.	gr.	gr.	
12 h.	150	7,58	0,196	0,029	7,42	1,113	2,64
16 h.	165	6,27	0,399	0,066	8,05	1,328	4,95
20 h.	370	6,34	0,266	0,098	5,25	1,942	5,06
9 h.	590	6,45	0,420	0,248	9,17	5,410	4,58
Total des 24 h.	1275	6,52	0,345	0,441	7,68	9,79	4,49

Régime mixte avec 600 grs Thymus de veau.

Heures	Vol. en cm³	p H	N/NH³ p. 1000	Débit N/NH³	N tot. p. 1000	Débit N tot.	C
			gr.	gr.	gr.	gr.	
16 h. 30	165	7,96	0,21	0,034	9,45	1,459	2,22
21 h. 15	202	6,57	0,49	0,099	12,25	2,474	4
6 h. 30	394	6,03	0,658	0,259	16,94	6,674	3,88
12 h. 30	322	5,56	0,56	0,180	15,75	5,071	3,55
Total des 24 h.	1083	6,28	0,528	0,572	14,48	15,68	3,65

celle-ci n'est qu'un témoin imparfait de la réaction du milieu intérieur au niveau des capillaires rénaux, si elle n'est pas seule en cause et si ses variations sont loin d'être mathématiquement compensées par celle du coeffi-

cient ammoniacal, il n'en est pas moins vrai que les variations du rapport $\frac{\text{N ammoniacal}}{\text{N total}}$ tendent à atténuer dans la plupart des cas les variations anormales du pH de l'urine. Nous avons vu à plusieurs reprises, à ce propos, que le coefficient ammoniacal réduit nous permettait de redresser ce qui aurait pu au premier abord nous sembler une irrégularité. La valeur du pH urinaire devra donc toujours être prise en considération dans toutes les déterminations concernant l'ammoniaque urinaire.

En second lieu, il semble bien établi que l'azote alimentaire global n'a par lui-même aucune influence sur l'élimination ammoniacale. Les faits s'opposent donc irréfutablement à toute théorie donnant comme seul facteur déterminant de l'ammoniaque urinaire un dédoublement au niveau du parenchyme rénal d'un compose azoté quel qu'il soit (urée, acides aminés, protides plus ou moins complexes, bases puriques) ; dans ce cas, en effet, l'équilibre atteint dépendrait des quantités initiales des composés azotés ammoniogènes.

Comme l'ont déjà énoncé Eriksen, Levinsen et Warburg *(26)* la relation d'Hasselbalch entre le pH, l'azote total et l'azote ammoniacal, est fausse, « puisque l'azote total ne peut avoir de signification dans ce rapport que dans le cas où il dérive des protéines, car il équivaut alors aux radicaux acides ».

Nous dirons, nous, que le rapport $\frac{\text{N ammoniacal}}{\text{N total}}$ n'est nullement superposable au rapport $\frac{\text{N ammoniacal}}{\text{N ammoniogène}}$, et

cette conclusion entraîne des conséquences pratiques du plus grand intérêt. Elle met en évidence l'imperfection de tous les coefficients d'acidose envisagés jusqu'ici, et les erreurs d'interprétation auxquelles on peut être amené si l'on tient compte d'un rapport où le numérateur et le dénominateur varient indépendamment l'un de l'autre.

On pourrait nous faire remarquer cependant que les protides alimentaires ne sont pas sans exercer une action sur les variations de l'ammoniaque urinaire. A cela nous répondrons que cette action est complètement indépendante de l'apport azoté proprement dit (Eriksen, Levinsen, Warburg, *loco citato*) ; d'après ce que nous avons pu observer, il semble bien que le soufre, le phosphore et les éléments minéraux de la molécule protidique jouent un rôle important. Ce rôle leur est-il exclusif ? C'est ce que nous ne pouvons encore actuellement préciser, non plus que le mécanisme et la nature même de leur action.

Nous avons vu comment les prédécesseurs d'Hasselbalch et Hasselbalch lui-même ont été amenés à considérer au lieu de la seule concentration de l'ammoniaque le rapport $\frac{N/NH^3}{N \text{ total}}$. Dès maintenant, supprimant de ce rapport le dénominateur qui n'y a plus sa raison d'être, nous croyons devoir remplacer la notion de coefficient ammoniacal par celle de « débit ammoniacal » : comme la précédente, celle-ci tient compte de l'influence de la diurèse, et arrive ainsi au même résultat, sans encourir les mêmes critiques.

CHAPITRE V

L'ÉLIMINATION AMMONIACALE AU COURS DE L'ALCALOSE PROVOQUÉE

Portons maintenant notre attention sur le second problème préliminaire que nous nous étions posé à la fin de notre premier chapitre :

NH^3 urinaire est-elle uniquement d'origine rénale ? NH^3 sanguine préformée (dosée dans le sang de l'artère rénale) n'intervient-elle pas en partie dans l'ammoniaque urinaire ?

La présence d'ammoniaque dans le sang circulant est maintenant admise par presque tous les auteurs. Nous avons rappelé les importantes modifications que les perfectionnements successifs de la technique de dosage ont apportées dans l'appréciation du taux moyen de l'ammoniémie. Fontès et Yovanovitch *(34)* après Henriquès et Gottlieb *(44)* avaient même conclu à l'absence complète d'ammoniaque dans le sang ; leur raisonnement était simple : ayant observé que plus le temps écoulé entre le dosage et le moment de la prise du sang était court, plus la quantité d'ammoniaque trouvée était faible, ils en avaient conclu, — par extrapolation, —

que si l'on arrivait à éviter complètement la stagnation du sang hors des vaisseaux, on ne trouverait plus du tout d'ammoniaque. Parnas *(70)* s'est élevé vivement contre cette assertion, et la plupart des auteurs (Bliss *(15)* Delaunay *(21)*) sont d'accord avec lui pour admettre, chez l'homme, la réalité d'une ammoniémie, qu'il estime normalement à 0 mg. 25 par litre en moyenne (de 0 mg., 11 à 0 mg., 32).

Si l'on en croyait Nash et Benedict *(63, 64)*, l'ammoniaque sanguine ne serait que le surplus de l'ammoniaque formée dans le rein, et que celui-ci n'aurait pas eu le temps d'éliminer, Cette opinion s'appuie sur le résultat de dosages parallèles dans le sang de l'artère et de la veine rénale, dosages qui ont montré constamment des chiffres plus élevés pour le sang veineux. Cependant, il semble exagéré d'attribuer à l'ammoniémie cette seule origine ; les travaux de nombreux auteurs ont montré que l'ammoniaque se formait dans de nombreux organes. Nous avons cité les travaux de Györgyi et Röthler *(38)* sur la formation d'ammoniaque dans l'autolyse des tissus en général. Citons aussi ceux, non moins intéressants, de Mac Cance *(55)*, de Lang *(cf. 21)*, de Miss Bostock *(17)* (Cf. Delaunay *(21)*).

Nencki et ses collaborateurs *(65, 66)* avaient déjà prétendu que l'amoniogénèse, *in vivo*, était intimement liée au travail des glandes digestives. Leur opinion était basée sur un certain nombre d'expériences faites sur le chien. Le sang de la veine porte d'un chien alimenté avec de la viande contient trois à quatre fois plus d'ammoniaque que le sang de la circulation générale. D'autre part, les organes digestifs sont trois à quatre fois plus

riches en ammoniaque que les autres organes. L'ammoniaque provenant de la digestion est rapidement transformée en urée par le foie, et si l'on pratique chez l'animal une fistule d'Eck, le taux d'ammoniaque s'élève aussitôt dans le sang artériel.

Nous avons dit ce qu'il fallait penser des chiffres de Nencki et de ses collaborateurs, et de l'imperfection de leur technique. Cependant, les résultats que nous venons de rapporter ont été confirmés, à l'aide d'une technique plus précise, par Horodynski, Salaskin et Zaleski *(46)*.

Cohnheim *(cf. 21)*, par ses expériences sur la désamination des acides aminés dans l'intestin grêle de Poisson suspendu en solution de Ringer, tendrait à prouver que l'ammoniaque se formerait en grande partie dans la muqueuse intestinale. Folin et Denis *(31)* ont trouvé au contraire que le taux de l'ammoniaque dans le sang venant de l'intestin grêle est normal. Ils ont signalé, — résultat confirmé récemment par Parnas chez le lapin, —que le sang du gros intestin contenait beaucoup plus d'ammoniaque que le sang périphérique. Ils lui attribuent comme origine les putréfactions qui ont lieu dans la dernière partie du tube digestif. Ces résultats ont été confirmés par Bliss *(15)*.

Le tube digestif serait donc un grand formateur d'ammoniaque ; mais il ne faut pas oublier que l'interposition du foie entre le sang porte et la circulation générale doit réduire singulièrement ce rôle dans le maintien de l'ammoniémie.

En réalité, si la contribution du rein dans la formation de l'ammoniaque est évidente, il ne faut pas oublier que la fonction protéolytique du foie, et plus spéciale-

ment ce que Delaunay *(21)* a appelé la « fonction aminoacidolytique » de foie, font de cet organe le grand producteur d'ammoniaque de l'économie. Mais, comme le fait remarquer Delaunay : « Chez les mammifères la démonstration directe de cette opinion est difficile, car l'ammoniaque libérée dans le foie est transformée aussitôt en urée, comme l'ammoniaque provenant du tube digestif, de telle sorte que le sang sus-hépatique contient moins d'ammoniaque que le sang porte... Mais si le terme intermédiaire « ammoniaque » n'apparaît pas *in vivo*, tout se passe cependant comme s'il existait, en ce sens que le foie est en même temps l'organe essentiel de l'uréogénèse et de l'aminoacidolyse ».

Qu'une portion minime de l'ammoniaque formée dans le foie échappe à la transformation en urée, que cette dernière réaction soit légèrement reversible, et contribue ainsi à former en partie l'ammoniaque sanguine, c'est une hypothèse très accessible que l'on peut admettre, sans commettre l'erreur d'interprétation des auteurs qui voyaient là la seule origine de l'ammoniaque urinaire.

Des travaux plus récents ont révélé un troisième lieu de formation de l'ammoniaque : les muscles, et surtout les muscles en activité. (Winterstein et Hischberg *(cf. 21)*, Meyerhoff *(60)*, Lohmann et Meier *(cf. 69)*, Embden *(25)*, Parnas et Mozolowski *(69)*. Comme nous l'avons dit plus haut, cette formation s'effectuerait aux dépens des composés adénosiques (Embden, Parnas). L'ammoniaque devient trois fois plus abondante quand le muscle travaille (2 mg, 3 au lieu de 0 mg, 7 pour 100 gr. dans le muscle de grenouille (Parnas et Mozolowski). Ces

auteurs ont même trouvé un rapport étroit entre l'ammoniaque formée et le travail effectué, qu'ils ont exprimé par la formule :

$$\frac{\text{Longueur du muscle (en cm)} \times \text{tension dével. en kgr.}}{\text{N } (NH^3) \text{ en mgr.}} = K$$

Chez l'homme, si l'on dose l'ammoniaque du sang de la veine cubitale, on trouve, après un travail musculaire du bras, une quantité 2 à 8 fois supérieure à celle que l'on trouve au repos.

Le muscle ne serait pas le seul organe susceptible de libérer de l'ammoniaque au cours du travail. Il se produirait un phénomène analogue dans les nerfs excités, si l'on s'en rapporte aux expériences de Tashiro (*93*).

A la suite de ses recherches sur le lapin, Mᵉˡˡᵉ Pipat (*71*) a conclu formellement que l'ammoniurie du lapin était exclusivement une ammoniurie d'excrétion et non de sécrétion rénale, et qu'elle n'était nullement destinée au maintien de l'équilibre acide-base.

L'ensemble des travaux que nous venons de passer en revue prouve que, chez l'homme comme chez les animaux, l'ammoniaque sanguine est au moins partiellement d'origine extra-rénale. Nous avons essayé de préciser comment se comportait le rein vis-à-vis de cette ammoniaque préformée : existe-t-il, à côté de la sécrétion, une excrétion ammoniacale, indépendante de la fonction régulatrice de l'équilibre acide-base ?

Pour cela, nous avons institué une série d'expériences, mettant en œuvre l'alcalose provoquée à l'aide d'ingestion de sels alcalins (bicarbonate de soude et citrate de soude en particulier).

L'ammoniurie au cours des états d'alcalose physiologique, spontanée ou provoquée, a déjà fait l'objet des recherches de plusieurs auteurs. Tous ont signalé la diminution de l'ammoniurie : au cours de la vague alcaline du repas (Bence Jones, Lescœur et Violle, Bennett et Dodds *(cf. 21)*), après une surventilation pulmonaire (Davies, Haldane et Kennaway (*19*), Haldane *(39)*), après ingestion de bicarbonate de soude (Janney *(49)*), Ce dernier auteur a été beaucoup plus loin, et il a cru pouvoir conclure, à la suite d'ingestion croissante de CO^3 NaH, que la totalité de l'ammoniaque urinaire était formée dans un but de défense anti-acidosique, et qu'on arrivait, avec une dose suffisante de bicarbonate (60 grs dans une de ses expériences) à annuler pratiquement NH^3 éliminée ; il arrive à un taux de 0 g,008 par jour, ce qu'il considère comme négligeable.

Nous avons repris ces expériences, mais en déterminant, — ce que Janney n'avait pu faire, — le pH de nos différents échantillons d'urine, en même temps que le pH et la réserve alcaline du sang. La première série de résultats se rapporte à un même sujet, soumis successivement à une élimination mixte normale et à un régime hyperazoté, riche en protides et en phospho — et nucléopotéides. Les doses de bicarbonate de soude (20 et 50 grs dans les expériences II et III, 30 et 60 grs dans les expériences V et VI) furent prises par fractions de 10 grs., et les urines prélevées 4 ou 5 fois par jour, sous huile de paraffine. Les déterminations n'ont été effectuées chaque fois qu'après une période d'alcalose de 6 jours au moins.

TABLEAU VIII (1re partie)

I. Régime normal.

Heures	Vol. en cm³	pH	N/NH³ p. 1000	Débit N/NH³	N tot. p. 1000	Débit N. tot.	C.	C. a. r.
			gr.	gr.	gr.	gr.		
12 h.	180	6,87	0,273	0,049	11,2	2,016	2,43	4,05
16 h.	270	6,47	0,245	0,066	11,83	3,194	2,07	2,93
20 h.	165	5,15	0,658	0,108	14,63	2,414	4,49	2,66
9 h.	400	5,46	0,483	0,193	17,71	7,084	3,72	2,9
Total des 24 h.	1015	5,92	0,41	0,416	14,47	14,69	2,83	3,08

pH sanguin : 7,30 — Réserve alcaline : 54,2

II. Régime normal + 20 grs. de CO^3 Na H

Heures	Vol. en cm³	pH	N/NH³ p. 1000	Débit N/NH³	N tot. p. 1000	Débit N. tot.	C.	C. a. r.
			gr.	gr.	gr.	gr.		
12 h.	250	8,45	0,045	0,011	9,17	2,292	0,48	1,27
16 h.	680	8,2	0,027	0,018	4,41	2,998	0,61	1,52
20 h.	180	8,48	0,039	0,007	9,73	1,751	0,40	1,07
2 h. 30	525	8,37	0,056	0,029	8,75	4,593	0,64	1,66
9 h.	280	6,9	0,142	0,039	12,25	3,43	1,15	1,94
Total des 24 h.	1915	8,11	0,054	0,104	7,85	15,05	0,69	1,67

TABLEAU VIII (1re partie) *(suite)*

III. Régime normal + 50 grs. de CO^3 Na H								
Heures	Vol. en cm^3	pH	N/NH^3 p. 1000	Débit N/NH^3	N tot. p. 1000	Débit N. tot.	C	C. a. r.
			gr.	gr.	gr.	gr.		
12 h.	250	8,57	0,031	0,0077	7,28	1,82	0,42	1,14
16 h.	525	8,68	0,028	0,0147	6,96	3,65	0,40	1,12
20 h.	340	8,52	0,022	0,0075	8,12	2,76	0,27	0,73
9 h.	835	8,38	0,031	0,0258	6,58	5,49	0,46	1,20
Total des 24 h.	1950	8,51	0,028	0,055	7,03	13,72	0,40	1,08
pH sanguin : 7, 30 — Réserve alcaline : 62.5								

TABLEAU VIII (2e partie)

IV. Régime hyperazoté simple								
HEURES	Vol. en cm^3	pH	N/NH^3 p. 1000	Débit N/NH^3	N tot. p. 1000	Débit N tot.	C	C.a.r.
			gr.	gr.	gr.	gr.		
12 h.	200	5,21	0,791	0,158	14,7	2,94	5,38	3,41
16 h.	235	5,61	0,679	0,159	15,61	3,67	4,35	3,83
21 h.	435	6,26	0,357	0,155	11,83	5,14	3,01	3,87
9 h.	980	5,73	0,644	0,631	14,91	14,61	4,31	4,11
Total. des 24 h.	1850	5.78	0,594	1 gr.1	13.83	25,6	4.31	4.05

TABLEAU VIII (2e partie) *Suite*

V. Régime hyperazoté + 30 grs de CO^3NaH

HEURES	Vol. en cm^3	pH	N/NH^3 p. 1000	Débit N/NH^3	N tot. p. 1000	Débit N tot.	C	C.a.r.
			gr.	gr.	gr.	gr.		
12 h.	255	7,63	0,073	0,018	9.97	2,54	0.73	1,56
16 h.	380	7,45	0,084	0,032	11.06	4,20	0.75	1,52
21 h.	655	7.26	0,0756	0,049	9.82	6,43	0,76	1,36
9 h.	1435	7,49	0,064	0,093	10,08	14,46	0,63	1,29
Total des 24 h.	2725	7.44	0,070	0,192	10.14	27,64	0,69	1,40

VI. Régime hyperazoté + 60 grs de CO^3NaH

HEURES	Vol. en cm^3	pH	N NH^3 p. 1000	Débit N/NH^3	N tot. p. 1000	Débit N to t.	C	C.a.r.
			gr.	gr.	gr.	gr.		
12 h.	315	8,49	0,0364	0,012	9,10	2,86	0,4	1,07
16 h.	450	8,23	0,0277	0,013	8,75	3,93	0,31	0,78
21 h.	475	8.14	0,014	0,007	8.96	4.25	0,15	0,37
2 h. 30	835	7,75	0,042	0,035	9,8	8,18	0,43	0.95
9 h.	810	8,32	0,0252	0,020	9,24	7,48	0,27	0,69
Total des 24 h.	2885	8,12	0,0301	0,087	9.25	26,70	0,32	0,77

Ainsi, il ne nous a pas été possible de confirmer les conclusions de Janney, car même avec 60 grs de CO^3NaH, nous avons obtenu une élimination de NH^3 qui n'est pas négligeable (0 gr 087) [1]. Cette quantité qui ne représente, il est vrai, que les huit centièmes de l'ammoniaque urinaire normale, et un peu moins de la moitié de NH^3 éliminé dans l'expérience V, tendrait-elle vers zéro, si nous pouvions encore accroître considérablement l'apport alcalin ? Rien ne nous autorise à l'affirmer.

Nous avons d'ailleurs répété une série d'expériences analogues sur nous-mêmes. Voici les résultats que nous avons obtenus :

TABLEAU IX

1. Régime normal.

Heures	Vol. en cm³	pH	N/NH³ p. 1000	Débit N/NH³	N tot. p. 1000	Débit N tot.	C	C.a.r.
			gr.	gr.	gr.	gr.		
12 h.	150	7,58	0,196	0,029	7,42	1,11	2,64	5,57
16. h	165	6,27	0,399	0,066	8,05	1,32	4.95	6.35
20 h.	370	6,34	0,266	0,098	5,25	1,94	5,06	6,76
9 h.	590	6,45	0,42	0,247	9,17	5,41	7.76	10.9
Total des 24 h.	1275	6,52	0,345	0,44	7,67	9,79	4.49	6,51

pH sanguin : 7,35 — Réserve alcaline : 55

1. Les chiffres que nous citons désignent non pas le poids d'ammoniaque, mais le poids d'azote ammoniacal éliminé.

TABLEAU IX *(suite)*

2. Régime normal + 80 grs. de CO^3NaH

Heures	Vol. en cm^3	pH	N/NH^3 p. 1000	Débit N/NH^3	N tot. p. 1000	Débit N tot.	C	C.a.r
			gr.	gr.	gr.	gr.		
14 h. 30	500	8,05	0,020	0,010	5,46	2,73	0,36	0,86
17 h.	320	8	0,046	0,0147	4,55	1,45	1,01	2,39
20 h.	250	8,24	0,0082	0,002	5,18	1,29	0,15	0,38
2 h.	640	8,08	0,0082	0,0052	4,69	3	0,17	0,41
9 h.	560	8,10	0,0082	0,0046	5,34	2,99	0,27	0,66
Total des 24 h.	2270	8,09	0,0158	0,036	5,05	11,47	0,31	0,75

pH sanguin : 7,35 — Réserve alcaline : 73,6

Nous voyons que ce cas diffère sensiblement du précédent. En effet, malgré les doses considérables de bicarbonate de soude (80 gr. par jour), le pH urinaire n'atteint jamais des valeurs aussi élevées que pour le sujet I. Il ne dépasse pas 8,24, et se maintient presque constamment aux environs de 8,1. Par contre, la réserve alcaline du plasma atteint le chiffre très élevé de 73,6 au lieu de 62,5 chez le 1er sujet. Tout se passe comme si dans ce second cas le rein éliminait moins rapidement les bases en excès, qui s'accumuleraient dans le sang. La quantité d'ammoniaque rejetée en 24 heures, ici encore, ne peut être considérée comme négligeable : 0g,036. Comme dans l'expérience VI du tableau VIII, cette quantité atteint environ les huit centièmes du

taux normal (0g,44). Cependant, nous sommes ici au régime normal, et la dose de bicarbonate ingérée est si importante que la réserve alcaline atteint une valeur rarement observée, et que l'alcalose ainsi provoquée a déterminé chez le sujet en expérience des malaises passagers (céphalée, bourdonnement d'oreille, tendance aux vertiges). On pourrait nous faire remarquer que dans le cours des 24 heures, le taux de l'ammoniurie est tombé à des chiffres voisins de ceux de Janney : 0,0082 pour 1000. Mais les chiffres de Janney concernent l'ammoniaque totale éliminée en 24 heures, tandis que les nôtres indiquent la proportion d'NH^3 pour 1000 cm^3 dans l'échantillon considéré, et comme la diurèse a presque doublé (2270 cm^3 au lieu de 1275 cm^3), on voit que le débit ammoniacal est bien supérieur à ce qu'il paraissait à première vue. Nous nous refusons, d'ailleurs, à tenir pour négligeable une quantité d'NH^3 de huit milligrammes par litre. Nos résultats expérimentaux sont formels à ce sujet : chaque fois que nous avons trouvé des chiffres d'ammoniaque aussi faibles que ceux dont il s'agit, nous avons répété nos dosages plusieurs fois sur des quantités d'urine variables et en pratiquant l'entraînement dans le vide pendant un temps progressivement croissant, à chaud (50°) et à froid. Toujours les chiffres ont concordé à 1 mg,5 près. L'hydrolyse de l'urée ou d'autres composés azotés ne peut non plus être invoquée. Nous l'avons montré en faisant un second dosage, — et même parfois un troisième, — sur l'urine dont l'ammoniaque a déjà été entraînée et dosée. Les chiffres trouvés dans ces conditions correspondent à moins de un demi-milli-

gramme d'NH^3, ce qui reste dans les limites d'imprécision de la méthode.

Une nouvelle expérience a prouvé une fois de plus l'impossibilité de faire disparaître toute trace d'ammoniaque dans l'urine.

Chez un sujet maintenu dans un état d'alcalose relative par une absorption quotidienne de 20 grs de bicarbonate de soude, nous avons fait prendre une dose massive de 20 grammes de CO^3 NaH ; nous avons ensuite recueilli les urines de 30 en 30 minutes, puis d'heure en heure, et sur chaque échantillon nous avons déterminé le pH, le taux d'NH^3 et d'azote total. Voici les résultats obtenus :

TABLEAU X.

Régime normal + 20 grs. de CO^3 Na H par jour depuis 7 jours. Absorption massive de 20 grs de CO^3 Na H à 14 h. 15.

Heures	Vol. en cm^3	pH	N/NH^3 p. 1000	Débit N/NH^3	N tot. p. 1000	Débit N tot.	C	C. a. r.
			gr.	gr.	gr.	gr.		
14 h. 15	520	8,14	0,064	0,0332	6,93	3,60	0,92	2,26
14 h. 45	55	7,93	0,042	0,0023	6,37	0,35	0,66	1,54
15 h. 15	84	7,86	0,020	0,0017	3,71	0,31	0,54	1.23
15 h. 45	110	8	0,0075	0,0008	2,80	0,30	0,26	0.62
16 h. 15	100	7,87	0,008	0,0008	2,66	0,26	0,30	0,69
17 h. 15	200	7,85	0,014	0,0028	2,80	0,56	0,50	1,14
18 h. 15	140	8,17	0,020	0,0028	3,10	0,43	0,64	1,58

La plus petite quantité d'ammoniaque trouvée est de 0mg,008 ; remarquons qu'elle correspond à une diurèse de 100 cm³ en 30 minutes, ce qui correspondrait à un volume d'urine de 4.800 cm³, et à un débit d'ammoniaque de 0gr,38 par 24 heures. Même au plus fort de la vague alcaline l'urine contient de l'ammoniaque.

Il semble donc rationnel d'admettre que, le sang contenant toujours des traces d'ammoniaque, le rein éliminera de toute façon, quelle que soit la part afférente au maintien de l'équilibre acido-basique, cette minime quantité d'ammoniaque sanguine, suivant une loi analogue à celle qui régit l'excrétion uréique ? Cela suffirait à expliquer le taux de quelques centigrammes par 24 heures.

Nous avons proposé d'appeler « ammoniaque résiduelle » cette ammoniaque dont l'origine excrétoire est, pour le moins, probable. Nous avons montré que normalement son importance qualitative était faible par rapport à l'ammoniaque d'origine rénale ; il n'en est peut-être pas toujours de même. C'est ce que pourront mettre en évidence d'autres recherches effectuées dans de nouvelles conditions physiologiques et pathologiques, qui préciseront peut-être aussi la nature et l'origine de l'ammoniaque résiduelle.

Nous avons déjà eu l'occasion d'en étudier les variations au cours des affections du foie (*78*)

L'augmentation de l'ammoniurie dans toutes les affections s'accompagnant d'insuffisance hépatique, est un fait connu depuis longtemps. Autrefois, attribuée à un trouble de l'ammoniogénèse, cette augmentation est maintenant reconnue comme étant d'origine acido-

sique ; nous aurons l'occasion de revenir sur cette question avec plus de détails dans un chapitre ultérieur. Il était cependant permis de se demander si une partie au moins de l'ammoniaque éliminée en excès ne provenait pas de l'ammoniaque sanguine, elle-même accrue par suite de l'insuffisance hépatique ; si cette hypothèse se vérifiait, l'ammoniaque résiduelle devait se trouver notablement augmentée.

Notre premier cas concerne un malade atteint de cirrhose de Laënnec ; nous avons étudié son ammoniurie normale, puis nous l'avons mis en alcalose par l'absorption de 60 grs de CO^3 NaH, pris par doses de 10 grs dans le courant des 24 heures. Voici nos résultats :

TABLEAU XI

Observation I. — Cirrhose de Laënnec

Régime lacto-végétarien.

Heures	Vol. en cm³	pH	N/NH³ p. 1000	Débit N/NH³	N tot. p. 1000	Débit N tot.	C	c.a.r.
			gr.	gr.	gr.	gr.		
16 h.	380	7,38	0,32	0,121	4.55	1,729	7.03	13,97
20 h.	130	6.01	1,09	0,141	6,16	0,800	17,69	19,98
6 h.	220	6,29	0,91	0,200	9,03	1,986	10,07	13,14
9 h.	140	6,55	0,66	0,092	6,51	0,911	10,13	14,86
12 h.	125	6,52	0,61	0,076	5,11	0,638	11,9	17.25

pH sanguin : 7,36. Réserve alcaline : 54

TABLEAU XI *(suite)*

Régime lacto-végétarien + 60 grs de CO^3NaH								
Heures	Vol. en cm^3	pH	N/NH^3 p. 1000	Débit N/NH^3	N tot. p. 1000	Débit N tot.	C	C.a.r.
			gr.	gr.	gr.	gr.		
16 h.	125	6,10	1,09	0,136	9,73	1,21	11,2	13,3
20 h.	120	6,57	0,525	0,063	7,77	0,93	6,75	9,99
6 h.	175	8,25	0,0308	0,0054	11,13	1,94	0,27	0,68
9 h.	120	7,71	0,144	0,0172	7,49	0,90	1,92	4,2
12 h.	110	8,04	0.025	0,0027	4,41	0,48	0,56	1,34
pH sanguin : 7,39					Réserve alcaline : 64,8			

Remarquons tout d'abord que l'alcalinisation des urines est plus longue et plus difficile à provoquer que normalement, ainsi qu'en témoigne encore l'expérience suivante, faite sur le même sujet, à qui l'on a fait absorber 80 grs de CO^3 NaH, en 24 heures, les prélèvements d'urine n'étant effectués qu'au bout de la douzième heure :

TABLEAU XII.

Régime lacto-végétarien + 80 grs. de CO^3 Na H en 36 h. Prélèvements effectués à partir de la 12e heure.								
Heures	Vol. en cm^3	pH	N/NH^3 p. 1000	Débit N/NH^3	N tot. p. 1000	Débit N tot.	C	C. a.r.
			gr.	gr.	gr.	gr.		
20 h.	85	6,17	0,175	0,0148	13,02	1,10	1,34	1,64
6 h.	105	6,52	0,51	0,0535	12,89	1,35	3,95	5,72
12 h.	67,5	7,31	0,232	0,0156	11,83	0,79	1,96	3.80

Cela s'explique facilement par le fait de l'acidose : il reste toujours un excès de radicaux acides à éliminer malgré l'élévation de la réserve alcaline du plasma. Cependant, nous obtenons déjà, dans ce premier cas, lorsque l'alcalinisation des urines est suffisante, des taux d'ammoniaque résiduelle qui ne sont guère supérieurs à la normale.

Les résultats sont beaucoup plus nets encore dans trois autres cas :

TABLEAU XIII

Observation II. — Ictère toxique.

	Vol. en cm³	pH	N/NH³ des 24 h.	N tot. des 24 h.	C	C. a. r.
			gr.	gr.		
Régime lacto-végétarien	1000	5,67	1,05	9,34	11,24	10,31
R. l.-v. + 80 grs CO^3 Na H par jour pendant 48 h.	3400	7.87	0,095	10,6	0,89	2,01

TABLEAU XIV

Observation III. — Cirrhose de Hanot.

	Vol. en cm³	pH	N/NH³ des 24 h.	N tot. des 24 h.	C	C. a. r.
			gr.	gr.		
Régime lacto-végétarien	1950	5.64	0.721	6.64	10.81	9 72
R. l.-v. + 80 grs. CO^3 Na H par jour pendant 48 h.	1825	7,85	0,024	6,05	0,39	0,88

TABLEAU XV

Observation IV. — Ictère catarrhal.

	Vol. en cm³	pH	N/NH³ des 24 h.	N tot. des 24 h.	C	C. a. r.
			gr.	gr.		
Régime lacto-végétarien	2020	5,65	0,92	11,88	7,74	7
R. l.-v. + 80 grs. CO^3NaH par jour pendant 48 h.	2735	7,97	0,036	11,23	0,32	0,75

Les sujets en état d'insuffisance hépatique se comportent donc vis-à-vis de l'alcalose provoquée comme des sujets normaux. L'augmentation de l'ammoniurie est bien due uniquement aux modifications de l'équilibre acido-basique du milieu intérieur.

Cela ne prouve d'ailleurs nullement que l'ammoniaque résiduelle n'est pas d'origine hépatique, car, même lésé, le foie conserve son action uréopoiétique (Ingelrans et Dehon *(48)*), et il faudrait probablement arriver à un état de dégénérescence extrêmement avancé pour que la déficience de cette fonction pût être décelée.

Il reste encore, dans la question de l'ammoniaque résiduelle, bien des points à éclaircir. Si son origine sanguine se vérifie, il y aurait lieu de préciser si les lois générales d'Ambard ne s'appliquent pas à son excrétion ; et à ce propos, il faut remarquer la similitude des rapports qui unissent l'NH^3 et l'urée sanguines d'une part, et l'NH^3 résiduelle et l'urée urinaires

d'autre part : en prenant des chiffres moyens nous obtenons :

$$\frac{0 \text{ mgr. } 25}{0 \text{ gr. } 25} = \frac{20 \text{ mgr}}{20 \text{ gr}} = \frac{1}{1000} \text{ (environ)}$$

Cette constatation mérite d'attirer l'attention, et peut devenir le point de départ d'intéressantes recherches. Quoi qu'il en soit, nous croyons avoir déjà montré d'une façon évidente, l'importance que peut présenter, tant en physiologie qu'en pathologie, cette nouvelle notion d'ammoniaque résiduelle.

CHAPITRE VI

INFLUENCE DE LA DIURÈSE SUR L'ÉLIMINATION AMMONIACALE

Parmi les facteurs qui influent sur l'élimination ammoniacale, la diurèse aqueuse a retenu l'attention des auteurs qui se sont occupés de cette question (Mariott et Howland (*57*), Hubbard (*47*)).

Rafflin (*86*) avait déjà noté qu'une augmentation du volume horaire de l'urine, provoquée artificiellement par ingestion d'eau, s'accompagnait presque toujours chez les sujets normaux, d'une augmentation du débit de l'ammoniaque et de l'azote total. Mais le plus souvent celle-là croît plus que celui-ci, et il s'ensuit une augmentation du rapport $\frac{N/NH^3}{N/total}$. Parallèlement le pH varie peu ou présente des variations identiques à celles des jours sans polyurie expérimentale. (Tableau XVI).

Ces modifications s'observent avec une égale intensité au cours des accroissements spontanés de la diurèse ; nous en trouvons maints exemples dans nos propres expériences. Ainsi dans le Tableau I, nous remarquons :

	Volume	pH	Débit N /NH^3	Débit N /total	N /NH^3 / N Total
14 h.	140 cm^3	6,43	0 gr. 0434	1 gr. 575	2,73
16 h.	770 cm^3	6,27	0 gr, 0747	2 gr. 032	3,56

TABLEAU XVI.

L... — Eau absorbée entre 9 h. et 9 h. 30

Heures	Vol. hor. en cm^3	pH	N /NH^3 p. 1000	Débit N /NH^3	N tot. p. 1000	Débit N tot.	N /NH^3 / N tot.
			gr.	gr.	gr.	gr.	× 100
9 h. à 10 h. 15	290	6,78	0,133	0,0386	4,65	1,34	2,86
10 h. 15 à 11 h. 15	365	6,7	0, 0565	0,0206	0, 894	0,326	6,32

L... — Eau absorbée entre 9 h. et 9 h. 30

Heures	Vol. hor. en cm^3	pH	N /NH^3 p. 1000	Débit N /NH^3	N tot. p. 1000	Débit N tot.	N /NH^3 / N tot.
			gr.	gr.	gr.	gr.	× 100
8 h. à 9 h.	33	5,23	0,791	0,0261	14,49	0,478	5,45
10 h. 15 à 11 h. 15	362	6,75	0,098	0,0355	1,68	0,608	5,83

Il est facile de contrôler, dans les autres tableaux, que le coefficient ammoniacal augmente presque toujours avec la diurèse.

Nous n'insisterons pas sur les conséquences de ces constatations vis-à-vis des théories d'Hasselbalch ; c'est pour remédier à ce nouveau point faible que

M. Rafflin a introduit dans son équation principale le facteur de correction $+ \frac{\log. Vh}{6}$ Ce terme, choisi d'une façon d'ailleurs empirique, ne s'applique nullement à la réalité des faits.

Par quel mécanisme le passage d'une plus grande quantité d'eau à travers le rein amène-t-il de semblables modifications des composants urinaires ? N'est-ce pas constater simplement les faits expérimentaux que dire que la diurèse favorise le travail du rein, ou que, l'ammoniaque étant un produit de secrétion rénale, la diurèse l'augmentera en excitant la secrétion de cet organe ?

Pour le moment, il nous suffirait de connaître les rapports normaux qui existent entre les variations de l'élimination de l'eau et de l'ammoniaque, de façon à pouvoir en tenir compte dans l'appréciation des résultats expérimentaux que nous avons étudiés successivement.

De même, qu'après l'influence de l'apport azoté quantitatif nous avons étudié celle de l'apport azoté qualitatif sur l'ammoniurie, il n'était pas sans intérêt, après avoir constaté l'influence de la quantité d'eau ingérée, de préciser celle de la composition exacte de l'eau employée.

Ces recherches, encore poursuivies au Laboratoire de Chimie biologique de la Faculté (*23*), ont eu pour objet l'action de certaines eaux minérales sur l'élimination ammoniacale, et plus généralement, sur l'équilibre acide-base.

L'acidité réelle de l'urine et l'élimination de l'ammoniaque ont été étudiées au cours de l'ingestion d'une eau minérale alcaline, et les résultats obtenus ont été

comparés avec ceux que donnent, d'une part, une eau minérale non alcaline, d'autre part une solution alcaline artificielle de même concentration en bicarbonate que la première eau minérale utilisée. Cela permettait nettement de dissocier l'action des ions H+ de celle de tous les autres composés que l'eau minérale contient en dissolution.

Les eaux minérales choisies ont été l'eau de Vals Saint-Jean et l'eau de Contrexéville-Pavillon. La solution artificielle contenait par litre 1 gr,75 de bicarbonate de soude pur, et 0 gr,05 de carbonate de lithine.

Les deux sujets en expérience ont conservé, pendant tout le temps que durèrent les recherches, le même régime alimentaire mixte, et ont absorbé une quantité totale de boisson toujours identique. Pendant l'établissement des constantes de chacun des sujets, et pendant les périodes séparant la prise des diverses eaux minérales, cette boisson consistait en eau de distribution de la ville de Lille (eau d'Emmerin) prise à raison d'un litre par 24 heures. Elle fut remplacée par une quantité égale d'eau de Contrexéville du 8 au 23 janvier, d'eau de Vals du 28 janvier au 15 février, et enfin d'eau alcaline artificielle du 14 au 22 mars. Le litre d'eau était ingéré de la manière suivante : un verre le matin à jeun, un verre une heure avant les repas de midi et du soir, le reste pendant les repas. Il n'y a pas eu de variation appréciable des volumes urinaires au cours de toute la série d'expériences, aucune des trois eaux ne modifiant particulièrement la diurèse.

Il était indispensable de déterminer au préalable si les sujets en expérience présentaient, avec un régime

TABLEAU XVII-1

Établissement des Constantes moyennes [Sujet I.]

Dates	pH	N/NH³ en gr.	Débt hor. N/N H²	N tot. en gr.	C	Acidité en cm³ N/10
16 Décembre	7,12	0,395	0,0164	9,44	4,18	2
17 Décembre	6,98	0,450	0,0187	10,29	4,37	1,20
18 Décembre	7,13	0,428	0,0178	10,71	3,98	1,20
19 Décembre	6,58	0,531	0,0221	10,50	5,05	1,70
20 Décembre	6,61	0,495	0,0206	10,11	4,89	1,75
Valeurs moyennes	6,82	0,476	0,0198	10,21	4,57	1,60

TABLEAU XVII-2

Établissement des Constantes moyennes [Sujet II.]

Dates	pH	N/N H³ en gr.	Débt hor. N/N H³	N tot. en gr.	C	Acidité en cm³ N/10
6 Janvier	6,04	0,840	0,035	11,37	7,38	2,15
7 Janvier	6,82	0,670	0,0279	13,68	4,95	1,10
8 Janvier	6,42	0,640	0,0266	11,76	5,44	1,75
9 Janvier	6,26	0,607	0,0252	10,87	5,59	2,05
10 Janvier	6,43	0,603	0,0251	10,87	5,55	2,30
Valeurs moyennes	6,39	0,672	0,028	11,6	5,78	1,85

mixte défini et constant, peu de variations dans les concentrations urinaires étudiées. C'est ce qu'a permis de constater une série d'analyses pratiquées du 16 décembre au 7 janvier, dont les résultats sont résumés dans le tableau XVII.

Sous l'influence de l'eau de Contrexéville, le pH baisse graduellement ; après une élévation passagère, l'ammoniaque totale diminue et reste à un taux inférieur au chiffre moyen du sujet. Ces modifications s'observent avec plus de netteté chez le sujet II. Les tableaux XVIII et XIX et les deux courbes correspon-

TABLEAU XVIII.

Contrexéville [Sujet I.]. — Du 7 au 23 Janvier.

Dates	pH	N/NH³ en gr.	Debt. hor. N/NH³	N tot. en gr.	C	Acidité en cm³ N/10
Valeurs moyennes au régime ordre	6,82	0,476	0,0198	10,21	4,57	1,60
8 Janvier	6,79	0,500	0,0208	11,9	4,20	1,30
11 Janvier	6,22	0,560	0,0233	11,37	4,92	3
23 Janvier	6,07	0,425	0,0177	9,04	4,70	1,9

TABLEAU XIX.

Contréxeville [Sujet II.]. — Du 8 au 23 Janvier.

Dates	pH	N/NH³ en gr.	Debt. hor. N/NH³	N tot. en gr.	C	Acidité en cm³ N/10
Valeurs moyennes au régime ordre	6,39	0,672	0,028	11,6	5,78	1,85
8 Janvier	5,81	0,704	0,0293	11,54	6,10	2,2
10 Janvier	6,22	0,581	0,0242	11,34	5,12	1,95
23 Janvier	5,81	0,581	0,0242	12,35	4,70	1,4

dantes (Fig. 6 et 7) traduisent fidèlement le phénomène.

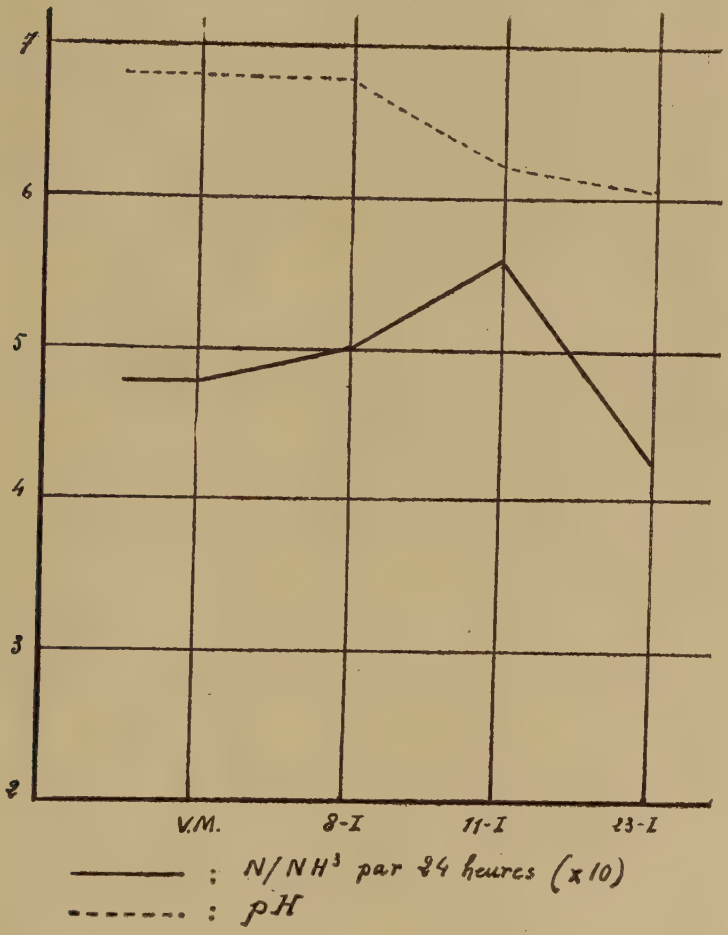

Fig 6,

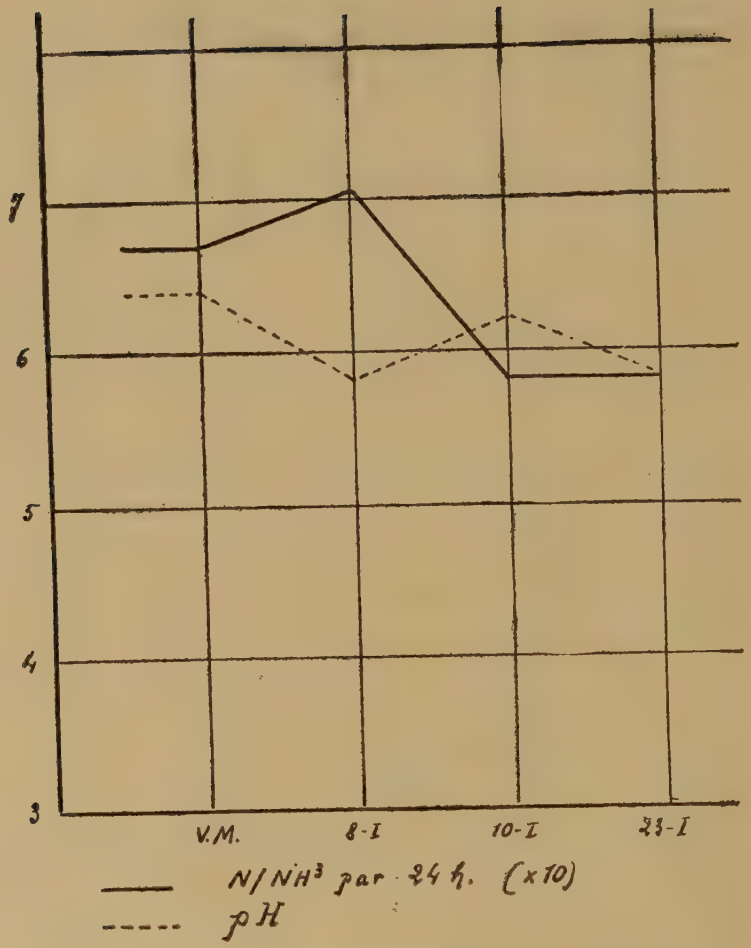

Fig 7.

Avec l'eau de Vals, alcaline, on obtient la même chute progressive du pH, et une diminution de l'éli-

TABLEAU XX

Vals [Sujet I.]. — Du 28 Janvier au 8 Février.

Dates	pH	N/NH³ en gr.	Déb. hor. N/NH³	N tot. en gr.	C	Acidité en cm³ N/10
Valeurs moyennes avant le 27 janv.	6,82	0,476	0,0198	10,21	4,57	1,60
28 Janvier	6,07	0,553	0,023	12,5	4,42	1,20
31 Janvier	6,96	0,331	0,0137	10,46	3,16	2,20
1 Février	6,41	0,420	0,0175	11,55	3,64	1,50
6 Février	6,16	0,403	0,0167	10,64	3,69	1,25
7 Février	6,60	0,358	0,0149	10,78	3,22	1,15
8 Février	6,64	0,337	0,014	9,24	3,64	2
11 Mars	6,16	0,556	0,0231	12,56	4,51	1,95

TABLEAU XXI

Vals [Sujet II.]. — Du 6 au 15 Février

Dates	pH	N/NH³ en gr.	Déb. hor. N/NH³	N tot. en gr.	C	Acidité en cm³ N/10
Valeurs moyennes avant le 6 Février	6,39	0,672	0,028	11,6	5,78	1,85
7 Février	6,95	0,595	0,0247	10,08	5,90	1,10
8 Février	6,52	0,489	0,0203	11,84	4,13	1,95
11 Février	6,41	0,643	0,0267	12,60	5,10	1,75
12 Février	5,47	0,585	0,0243	10,40	5,62	1,30
14 Février	6,07	0,476	0,0198	11,66	4,08	1,50
15 Février	5,73	0,598	0,0249	11,39	5,25	1,60
8 Mars	5,19	0,540	0,0225	10,64	3,95	2,20
12 Mars	6,26	0,607	0,0253	11,37	5,33	1,25

mination ammoniacale. Ici, les deux sujets se comportent d'une façon sensiblement analogue. Il est à remarquer que, chez le sujet II, la dénivellation pro-

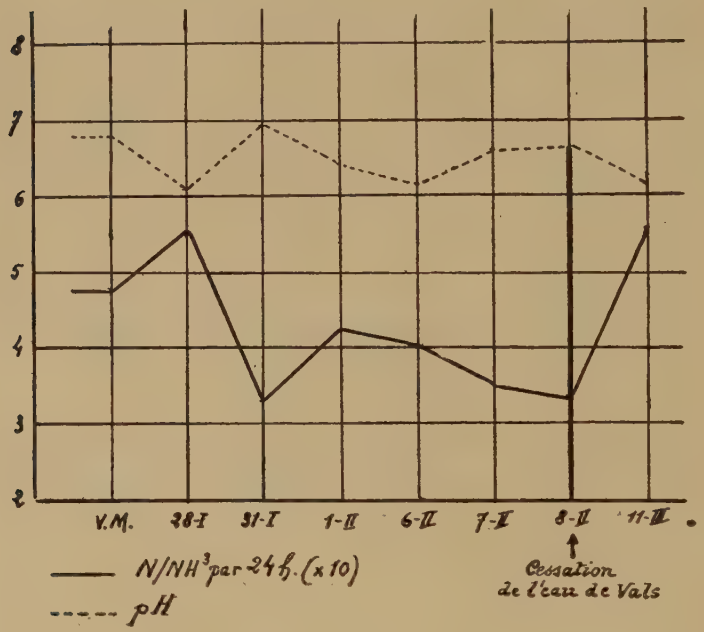

Fig 8.

voquée par l'eau de Vals s'est maintenue très longtemps (plus d'un mois) après le retour à l'eau ordinaire (Tableaux XX et XXI ; Fig. 8 et 9).

L'eau alcaline artificielle, malgré sa faible teneur en sels alcalins, a eu un effet opposé à celui de l'eau de Vals : le pH s'élève dès le début, et l'ammoniaque

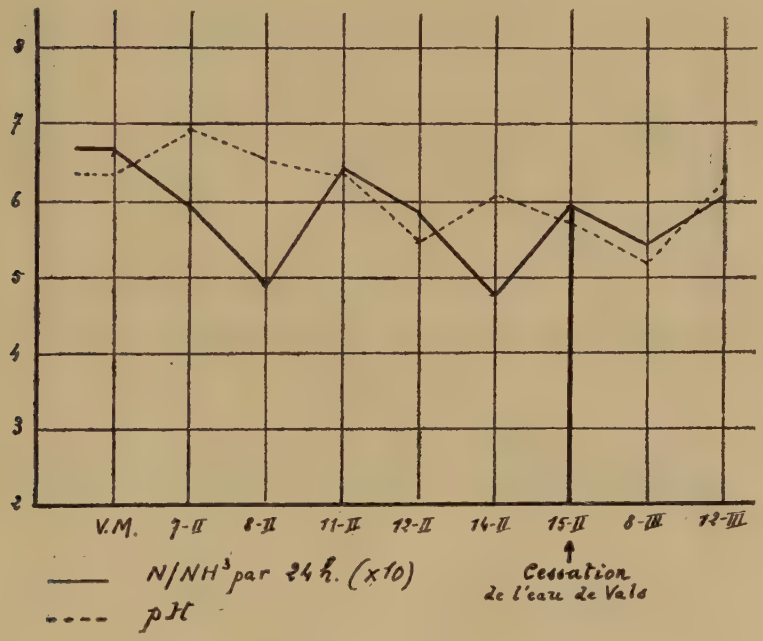

Fig 9

subit une augmentation, peu importante d'ailleurs (Tableaux XXII et XXIII ; Fig. 10 et 11).

De l'examen des trois tableaux précédents, nous pouvons tirer deux conclusions : tout d'abord, deux

eaux minérales d'alcalinité aussi différentes que l'eau de Vals et l'eau de Contrexéville ont cependant, *grosso*

TABLEAU XXII

Eau { Bicarbonate de Na..... 1 gr. 75 / Carbonate de Lithium... 0 gr. 05 — Sujet I.

Dates	pH	N/NH³ en gr.	Débt hor. N/NH³	N tot. en gr.	C
Valeurs moyennes rétablies	6,16	0,556	0,0231	12,56	4,51
14 Mars	6,58	0,484	0,0201	10,20	4,74
15 Mars	6,58	0,408	0,017	10,06	4,05
21 Mars	6,95	0,405	0,0168	12,58	3,22

TABLEAU XXIII

Eau { Bicarbonate de Na..... 1 gr. 75 / Carbonate de Lithium... 0 gr. 05 — Sujet II.

Dates	pH	N/NH³ en gr.	Débt hor. N/NH³	N tot. en gr.	C
Valeurs moyennes rétablies	6,26	0,607	0,0253	11,37	5,33
15 Mars	6,61	0,595	0,0248	11,98	4,96
18 Mars	7,03	0,536	0,0223	12,43	4,30
19 Mars	6,22	0,520	0,0216	10,71	4,85
20 Mars	7,11	0,354	0,0147	10,64	3,32

modo, le même effet sur le pH et l'élimination ammoniacale ; en second lieu, une eau minérale alcaline

naturelle et une solution de bicarbonate d'alcalinité

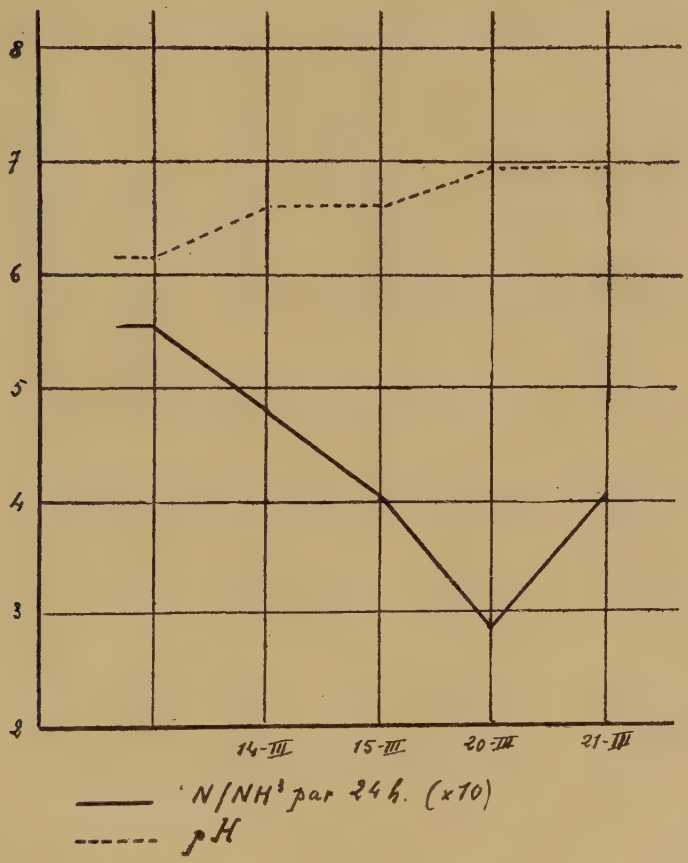

Fig 10.

équivalente ont un effet bien différent. L'action des eaux minérales considérées, — et probablement de

beaucoup d'autres, — sur l'acidité réelle et l'élimination ammoniacale urinaires, est donc bien indépendante de

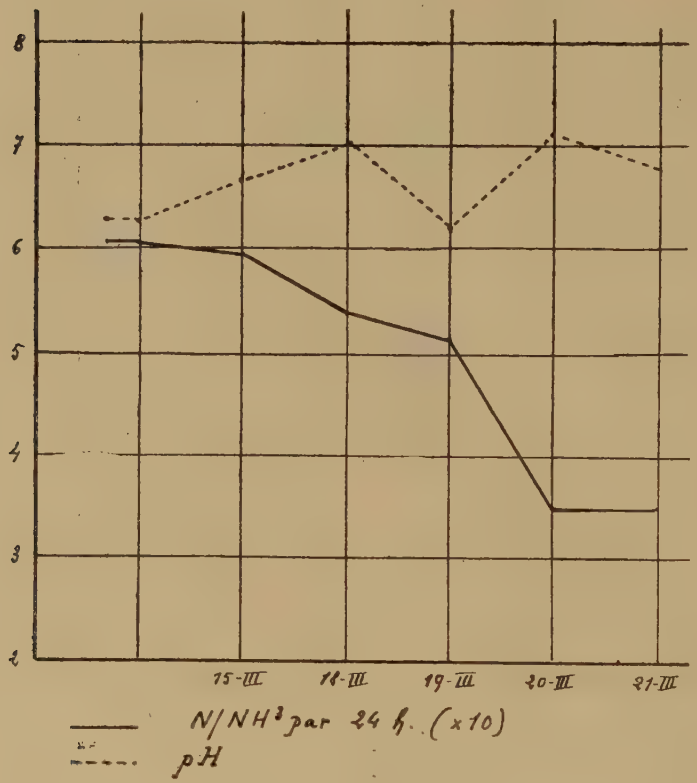

Fig 11

la concentration en sels alcalins. Il y a lieu de supposer, — et ce serait une explication simple du phénomène précédent, — que les eaux minérales, favorisant la

séparation des acide au niveau du rein, sévitent ainsi au rein de lutter par une surproduction d'ammoniaque contre une élévation de l'acidité réelle du milieu intérieur.

Ici encore, nous ignorons la cause première des faits expérimentaux observés. Mais ceux-ci ont déjà une importance pratique suffisante pour justifier l'étude que nous venons d'en faire, et à côté de l'intérêt physiologique qu'ils présentent, nous ne saurions oublier l'éclaircissement qu'ils peuvent apporter au problème encore si obscur de l'action pharmacodynamique des eaux minérales.

CHAPITRE VII

L'ÉLIMINATION AMMONIACALE EN PATHOLOGIE

Le rôle de l'élimination ammoniacale dans le maintien de l'équilibre acide-base fait prévoir les modifications qu'elle doit subir au cours des états pathologiques où cet équilibre est troublé. Pour le clinicien désireux d'augmenter ses moyens de diagnostic et de pronostic, ces modifications présentent un intérêt de tout premier ordre.

Déjà, dans l'état actuel de la question, et de l'ensemble de nos études sur l'ammoniurie, se dégage une double conclusion pratique :

1° Quand le rein est sain, l'élimination ammoniacale est un témoin direct et précieux de l'équilibre acido-basique du milieu intérieur ;

2° Quand le rein est malade, elle peut être un moyen d'appréciation de l'état de ses fonctions.

C'est en partant de ces données que nous diviserons notre chapitre en deux parties : dans la première nous étudierons l'ammoniurie au cours des états pathologiques d'acidose et d'alcalose, dans la deuxième, l'élimination ammoniacale dans les affections rénales.

I

A. — *L'ammoniurie dans les états d'alcalose.*

On a reconnu depuis longtemps que l'alcalose, provoquée ou spontanée, s'accompagnait d'hypo-ammoniurie. Les expériences de Janney en particulier avaient mis ce fait en évidence d'une façon très nette. Nos propres recherches, reprises en détail au chapitre v, confirment sur ce point les notions antérieures.

Avant d'étudier les cas d'alcalose pathologiques, il ne nous paraît pas inutile de rappeler qu'il existe des états d'alcalose physiologiques. On en connaît deux principaux : tout d'abord ce que l'on a appelé la « vague alcaline du repas », et ensuite la surventilation pulmonaire.

On entend par « vague alcaline du repas », l'émission dans les heures qui suivent l'ingestion d'aliments, d'une urine peu acide ou même alcaline, (Bennett et Dodds, cf. *21*) très riche en phosphates, et pauvres en ammoniaque.

Cette vague alcaline est le témoin d'une alcalose modérée, sous la dépendance directe de la sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique. On sait, en effet, que la synthèse d'HCl, au niveau des glandes de la muqueuse stomacale s'effectue aux dépens du chlorure de sodium, dont le radical acide passe dans la sécrétion, alors que le radical basique reste dans le sang sous forme de carbonate acide de sodium (Campbell (*18*), Fiske (*30*)). Le rein réagit presque aussitôt et l'ammo-

niurie diminue en même temps que le pH urinaire. Nos expériences nous ont donné souvent des exemples de ce phénomène physiologique. La figure 4 du chapitre III est remarquable à ce point de vue : aux cours des trois régimes, ordinaire, végétarien et hyperazoté, le pH s'élève notablement pendant la digestion, avec un maximum constant à 16 heures, c'est-à-dire trois heures environ après la fin du repas ; au cours du jeûne, l'élévation du pH manque totalement. Au maximum de 16 heures, nous voyons dans le tableau IV correspondre toujours une diminution passagère très nette du débit ammoniacal.

Une conséquence pratique importante en découle immédiatement : tous les cas de vomissements acides abondants et répétés doivent s'accompagner d'un état d'alcalose qui ne constitue qu'une exagération du phénomène normal. Ainsi s'explique la tétanie que l'on peut rencontrer au cours de certaines affections gastriques : on se trouve en présence d'une tétanie par hyperalcalose.

La fonction respiratoire joue un rôle important dans la régulation acido-basique. En effet, en éliminant CO^2, le poumon peut modifier dans une très large mesure la réaction du milieu intérieur. Celle-ci est régie par l'équation d'Henderson $(H) = K \times \left(\frac{CO^3\ Na\ H}{CO^3\quad H^2}\right)$. Si l'élimination de CO^2 augmente, le numérateur du rapport s'abaisse, et avec lui l'acidité réelle du sang ; d'où constitution d'un état d'alcalose qui se traduit aussitôt au niveau du rein par l'excrétion d'une urine moins acide et plus

pauvre en ammoniaque. C'est ce qu'on observe constamment à la suite d'une surventilation pulmonaire par respiration forcée, volontaire ou spontanée (sous l'influence d'une diminution de la pression barométrique, par exemple, — polypnée d'altitude, — (Haldane, (*39*)). Ici encore, une exagération du phénomène peut amener l'apparition de symptômes de tétanie.

L'étude de l'alcalose pathologique a conduit à des résultats très différents suivant les cas. Ceux-ci doivent en effet se répartir en deux catégories, les faits observés étant en parfaite opposition, suivant qu'il s'agit de la réaction du milieu intérieur, ou du mécanisme de régulation de cette réaction.

La première catégorie comporte les cas ou s'exagèrent pathologiquement les phénomènes physiologiques que nous venons de décrire : tétanie gastrique et tétanie par hyperpnée. Ils se traduisent par une élévation du pH et de la réserve alcaline du plasma et parallèlement par une élévation du pH urinaire et une baisse de l'ammoniurie. Tout se passe comme on pouvait le prévoir physiologiquement.

Il n'en est pas de même de la seconde catégorie où il y aurait en quelque sorte rupture du mécanisme régulateur de l'équilibre acide-base. Dans ce cas, le pH sanguin est augmenté, d'une façon permanente ou, le plus souvent, transitoire, la réserve alcaline reste invariable, le pH urinaire s'élève et l'ammoniurie reste stationnaire ou même augmente. Dans cette catégorie se rangent l'épilepsie essentielle et la tétanie parathyréoprive. C'est pour ces cas aberrants que l'école danoise (Bisgaard (*10* à *13*), Larsen (*11*), Nörvig (*67*)) a créé la notion et

le terme de « syndrome urinaire de dysrégulation ». Bisgaard (*10*) en voyait l'origine dans une insuffisance parathyroïdienne ; selon cet auteur, les parathyroïdes auraient normalement une sécrétion interne qui exercerait une influence régulatrice sur le métabolisme de l'ammoniaque. Nous nous bornerons à faire remarquer que Bisgaard a pris comme point de départ de ses théories, les conceptions d'Hasselbalch, légèrement modifiées, auxquelles il accordait une grande rigueur mathématique. Or cette rigueur n'existe pas, comme l'avaient déjà montré plusieurs auteurs et comme nous croyons l'avoir suffisamment prouvé. Eriksen, Levinsen et Warburg (*26*), dans un travail d'ensemble, sont arrivés à cette conclusion que la « dysrégulation ammoniacale » n'était nullement spécifique de l'épilepsie et des affections similaires, et que, d'autre part, elle n'y était pas constante. Ils ont noté dans certains cas un rapport étroit entre les coefficients ammoniacaux élevés et des valeurs anormalement basses de l'azote total. Réfutant les conceptions pathogéniques de Bisgaard, ils voient dans les irrégularités de l'élimination ammoniacale une manifestation de l'insuffisance fonctionnelle du centre respiratoire. Rafflin (*85, 86*) a étudié de nombreux cas d'épilepsie, et il a presque toujours trouvé des constantes normales. Nous avons rencontré au cours de nos expériences de nombreux exemples de « dysrégulation ammoniacale ». Nous sommes entièrement d'accord avec Warburg et ses collaborateurs, pour lui dénier toute valeur diagnostique.

B. — *L'ammoniurie dans les états d'acidose.*

Avant d'étudier les acidoses pathologiques, nous devons faire une place à l'acidose physiologique du jeûne. Dans les déterminations faites chez les jeûneurs professionnels, on observe au bout de quelques jours, des modifications importantes du côté de l'urine ; c'est, d'une part, l'apparition de corps cétoniques, d'autre part, une augmentation progressive de l'ammoniurie. Il faut en chercher les causes dans l'épuisement rapide des réserves glucidiques de l'organisme. On sait que le défaut de glucides retentit immédiatement sur le métabolisme des lipides et des protides, en provoquant un arrêt du catabolisme des corps cétoniques générateurs d'acidose, qui passent dans le sang et sont éliminés par le rein. Ce dernier répond à l'afflux de radicaux acides par une surproduction d'ammoniaque, qui peut atteindre des taux considérables ; on a vu l'azote ammoniacal dépasser 35 % de l'azote total (Succi, au 29^{me} jour du jeûne), par suite d'ailleurs de l'abaissement considérable de l'azote total urinaire. Il est à noter que l'ammoniurie croît moins vite que l'acidité réelle, ainsi qu'en témoigne l'une de nos expériences (Tableau IV, n^{o} 4).

Comme l'acidose du jeûne, celle du diabète est due aux acides β-oxybutyrique et acétylacétique, quelle que soit la pathogénie que l'on invoque. Elle s'accompagne, elle aussi, d'une hyperammoniurie, qui peut être très précieuse pour suivre et prévoir l'évolution d'un diabète. L'élévation du débit ammoniacal annonce et précède de beaucoup l'apparition de corps cetoniques dans l'urine.

Mieux encore que la baisse de la réserve alcaline, elle permet de prévoir l'acidose imminente. Nous citerons l'exemple suivant, que nous trouvons dans nos cas personnels :

TABLEAU XXIV.

Diabétique au rég. spéc. — Insuline : 45 un. p. jour.

Heures	Vol. en cm³	pH	N/NH³ p. 1000	Débit N/NH³	N tot p. 1000	Débit N tot.	C.	C. a. r.
			gr.	gr.	gr.	gr.		
8 h.	600	4,48	0,19	0,114	3,5	2,10	5,42	0,92
11 h.	900	5,70	0,148	0,133	2,45	2,20	6,04	5,66
14 h.	850	5,36	0,123	0,105	2,83	2,40	4,34	3,14
17 h.	1000	5,31	0,224	0,224	3,15	3,15	7,11	4,92
19 h.	750	5,64	0,148	0,111	2,52	1,89	5,87	5,28
6 h.	3300	5,89	0,092	0,303	2,45	8,08	3,75	3,95
Total des 24 h.	7400	5,58	0,134	0,991	2,678	19,82	5,01	4,32

pH sanguin : 7,33. Réserve alcaline : 58, 7

Malgré une réserve alcaline normale, les urines contiennent 0 gr. 991 d'azote ammoniacal par jour. Or, le métabolisme du sujet n'était pas encore équilibré, puisque dans les jours qui suivirent nos déterminations, la dose d'insuline dut être augmentée, l'urine renfermant des corps acétoniques et des signes cliniques d'acidose s'étant manifestés.

Il est très difficile, chez un diabétique en acidose, — manifeste ou non, — de faire disparaître l'hyperammoniurie par ingestion de bicarbonate de soude. Nous avons pu vérifier ce fait, déjà rapporté par nombre d'auteurs, dans un cas vraiment typique, où l'augmentation de la réserve alcaline et l'élévation concomitante du pH urinaire contrastent avec un débit ammoniacal et un coefficient ammoniacal relativement élevés.

TABLEAU XXV

Même sujet qu'au Tableau XXIV.
80 grs de CO^3NaH p. 24 h. ; prélèvements faits le 3e jour.
(Expérience effectuée au cours d'une poussée d'acidose).

HEURES	Vol. en cm³	pH	N/NH³ p. 1000	Débit N/NH³	N tot. p. 1000	Débit N tot.	C	C.a.r.
			gr.	gr.	gr.	gr.		
13 h.	400	7,59	0,035	0,014	2,66	1,06	1,31	2.77
15 h.	425	8,19	0,025	0,0106	2.82	1,20	0.88	2.19
17 h. 45	940	8.08	0.025	0.0235	3.54	3.32	0.75	1.81
24 h.	835		manquent					
8 h.	990		manquent					
12 h.	950	8.48	0,064	0,0608	3,50	3.32	1,92	5,13

pH sanguin : 7, 36. Réserve alcaline : 71, 8.

C'est dans des conditions analogues que l'on observe une ascension remarquable des courbes d'Hasselbalch, et que ses théories semblent se vérifier.

Il y a lieu d'attirer l'attention sur l'intérêt que peut présenter l'épreuve de l'alcalose provoquée chez les diabétiques, et sur la valeur pronostique de la comparaison des chiffres atteints au cours de cette épreuve par la réserve alcaline et l'élimination ammoniacale.

Ce n'est pas seulement dans l'acidose cétonique que l'on observe des modifications de l'ammoniurie ; l'augmentation du débit ammoniacal se voit aussi dans les autres variétés d'acidose.

De même qu'il y a hypoammoniurie dans l'alcalose gazeuse, il y a hyperammoniurie dans l'acidose gazeuse, due à une accumulation de CO^2 dans le sang. Elle se rencontre dans tous les états pathologiques où la ventilation pulmonaire est diminuée ou la circulation pulmonaire ralentie (emphysème pulmonaire, pleurésie, insuffisance cardiaque et en particulier du cœur droit).

On a décrit, en face de l'acidose par accumulation de radicaux acides dans l'organisme, une acidose par perte exagérée de bases. Celle-ci peut s'effectuer par le rein (chloro-acidose des néphrites), le tube digestif (diarrhées profuses du choléra, de la gastro-entérite des nourrissons), par hémorragie. Dans tous ces cas, l'ammoniaque urinaire augmente en même temps que l'acidité réelle.

Nous avons à dessein réservé pour la fin la question de l'hyperammoniurie dans l'acidose d'origine hépatique, à cause de sa complexité et des difficultés d'interprétation qu'elle présente.

Les affections du foie qui retentissent sur le fonctionnement de cet organe et s'accompagnent en conséquence d'un état appréciable d'insuffisance hépatique, sont

marquées par un état d'acidose, dont l'abaissement du pH et de la réserve alcaline du plasma est un témoin direct. La cause profonde de cette acidose réside dans un trouble de la fonction protéolytique de la cellule hépatique, ou plutôt de la fonction « amino-acidolytique » comme l'a appelée Delaunay (*20*, *21*). La désintégration des acides aminés qui s'opère pour la plus grande part, sinon en totalité, au niveau du foie, passe par l'étape intermédiaire des acides cétoniques ; qu'une déficience de l'organe survienne, et la destruction de ces acides cétoniques sera incomplète, une partie d'entre eux passera dans la circulation, déterminant une élévation de l'acidité réelle, en tous points semblable à celle que l'on rencontre dans le jeûne et chez les diabétiques. Dans l'urine, on trouve aussitôt un abaissement du pH et une augmentation souvent considérable de l'ammoniaque. Celle-ci est actuellement attribuée à l'acidose, mais il n'en a pas été toujours ainsi, et on a pu invoquer pour l'expliquer une insuffisance de la fonction uréopoïétique du foie, cet organe devenant impuissant à transformer en urée la totalité de l'ammoniaque qui lui est offerte. Il n'en est rien, et le foie même lésé, reste, nous l'avons dit, toujours capable de former de l'urée à partir de l'ammoniaque (Fiske (*28*), Ingelrans et Dehon (*48*)) ; d'ailleurs, la diminution de l'ammoniurie par simple ingestion de bicarbonate de soude constitue une preuve irréfutable du rôle neutralisateur de l'excès d'ammoniaque. Nos expériences, rapportées au chapitre IV, ont nettement montré ce rôle, et, en révélant la constance du taux de l'ammoniaque résiduelle, ont définitivement écarté l'hypothèse d'une hyperammoniurie

par insuffisance uréopoïétique. Mais ici encore, deux conceptions s'opposent : l'ammoniaque destinée à neutraliser les radicaux acides est-elle d'origine hépatique ou rénale ?

L'hypothèse de l'origine hépatique est très séduisante Le foie, menacé d'intoxication par les radicaux acides provenant de la combustion incomplète des corps cétoniques, réagit en saturant ces radicaux par l'ammoniaque elle-même étape intermédiaire de la dégradation des composés quaternaires. S'il n'y a pas insuffisance uréogénique, il y aurait néanmoins « imperfection uréogénique » consécutive à l'acidose. C'est cette imperfection uréogénique que Maillard mesurait à l'aide de son coefficient $\frac{N/NH^3.}{N/NH^3+N/\text{urée}}$

Il semble dès maintenant établi que cette conception doive être abandonnée. En effet dans presque tous les cas d'acidose cétonique, on trouve une ammoniémie absolument normale, ce qui prouve que la saturation des acides organiques en excès s'effectue aux dépens de la réserve alcaline du plasma. Dans les maladies du foie, le taux de l'ammoniaque sanguine a toujours été trouvé normal ou à peine augmenté (Winterberg (*97*), S. Moissonnier (*62*)).

L'augmentation de l'ammoniaque urinaire au cours des affections hépatiques est donc bien d'origine rénale, comme dans les autres acidoses ; une preuve de plus peut être trouvée dans le fait que dans les maladies du foie accompagnées de lésions rénales, l'hyperammoniurie est moindre ou même nulle.

L'étude de l'élimination ammoniacale ne renseigne donc qu'indirectement sur la valeur fonctionnelle du foie. De nombreux coefficients avaient été proposés par les différents auteurs ; celui de Maillard a été successivement modifié par son auteur lui-même, par Lanzenberg (*52*), puis par Derrien et Clogne (cf. *16*). Ces coefficients tombent sous le coup de toutes les critiques que nous avons énoncées à propos de la formule d'Hasselbalch, et ils ont en plus le défaut de ne pas tenir compte de la valeur du pH urinaire. Quant aux coefficients de Schröder (*91*) et de Fiessinger et Guillaumin (*27*), ils ne diffèrent pas essentiellement de celui d'Hasselbalch, et sont même plutôt moins précis.

Nous pensons que le simple examen du débit ammoniacal est susceptible de donner des renseignements aussi intéressants et aussi directs que tous les coefficients employés jusqu'ici, surtout si l'on prend soin de le comparer à d'autres données, telles que le pH urinaire, le pH sanguin et la réserve alcaline ; il a en outre l'avantage de ne masquer, sous le couvert d'une formule numérique, aucune erreur d'interprétation.

Nous nous rapprochons par là des conceptions de Goiffon (*36*) sur le moyen d'apprécier l'équilibre acide-base par l'intermédiaire de sa régulation rénale. Il considère deux valeurs :

1° l'acidité totale qu'il définit comme la somme des ions H totaux et de l'ammoniaque, et qui représente la quantité d'acides dont le rein a débarrassé l'organisme (cf. Fitz et Van Slyke, Barnett, qui ont pu calculer à partir de cette donnée la réserve alcaline du sang),

Nous nous trouvons entièrement d'accord avec Goiffon quand nous disons que l'examen du débit ammoniacal et, parallèlement, du pH urinaire, donne une idée suffisante de l'état d'équilibre acido-basique de l'organisme.

2° Goiffon considère ensuite le rapport acidité totale-urée, AT/U. L'apport d'acides dans l'alimentation étant fourni par les protides, et l'urée (dosée à l'hypobromite) constituant un indice quantitatif suffisamment précis du taux d'albumines ingérées, le rapport AT/U indique ce que devrait être l'équilibre acide-base, étant donnée la valeur de l'apport alimentaire d'acides.

Comme le fait remarquer son auteur lui-même, le rapport AT/U ne diffère pas essentiellement de la formule d'Hasselbalch, où pH et N/NH^3 sont remplacés par AT, et N total par U. Il est donc soumis (Goiffon l'indique nettement) aux mêmes influences, et subit les mêmes variations, artificielles ou spontanées ; on peut donc lui faire les même reproches, sans lui enlever la réelle valeur qu'il peut présenter comme moyen d'exploration de la régulation rénale de l'équilibre acide-base.

Nous n'insisterons pas sur les autres facteurs de l'acidité urinaire étudiés par Goiffon (acidité organique, acidité phosphatique) dont l'étude des variations réciproques est féconde en déductions physiologiques et pathologiques.

II.

L'ammoniurie dans les affections du rein.

Il est facile de constater que, parmi les nombreuses épreuves d'exploration fonctionnelle du rein, presque

toutes portent sur l'élimination de substances normalement excrétées par le rein ou artificiellement introduites dans l'organisme. On a successivement étudié l'excrétion de l'urée, des chlorures, des autres éléments minéraux, de l'eau, l'élimination du bleu de méthylène, de la phénolsulfonephtaléine. L'ensemble de ces épreuves se justifie par le fait que le rein est avant tout un organe d'excrétion, un filtre sélectif. Mais il existe aussi une sécrétion rénale, et parmi les composants de l'urine, l'acide hippurique et l'ammoniaque sont des produits de synthèse du parenchyme rénal. Il est curieux de noter que l'on s'est jusqu'ici très peu préoccupé des variations de ces composés au point de vue des indications qu'elles étaient capables de fournir sur l'état de fonctionnement des cellules du rein. Nous n'avons pas à insister ici sur l'acide hippurique ; l'étude de ses modifications normales et pathologiques, de sa formation à la suite d'ingestion de benzoate de soude, n'a d'ailleurs pas donné de résultats précis et n'a pas été poussée à fond.

Quant à l'ammoniaque, elle n'a guère servi jusqu'ici qu'à explorer l'équilibre acide-base du milieu intérieur ; c'est dans les affections du foie que ses variations ont surtout fixé l'attention des cliniciens. Notre prcédent chapitre a passé en revue les indications précieuses que fournit dans ces conditions l'étude de l'ammoniurie. Or, comme nous le disions dès le début, l'ammoniaque se formant au niveau du rein, nous avons en elle un moyen d'investigation remarquable de la valeur fonctionnelle de cet organe. Toute altération pathologique de la cellule rénale doit *a priori* retentir sur le taux d'ammoniaque urinaire. La fonction ammonio-produc-

trice du rein sera atteinte aussi bien que ses fonctions excrétrices, et ce trouble sera décelable très précocement.

On s'étonne de constater combien les cliniciens se sont peu préoccupés de cet aspect de la question, alors que les modifications de l'ammoniurie dans les affections du rein sont connues depuis longtemps.

Palmer et Henderson ont constaté des oscillations considérables du rapport $\frac{\text{acides titrables}}{\text{N H}^3}$ dans les néphrites, où on le trouve très élevé ou très bas.

Delore (*22*), Yovanovitch (cf. *21*) ont signalé eux aussi une hyperammoniurie dans certaines néphrites. Eriksen, Levinsen et Warburg (*26*) en ont étudié plusieurs cas dans leur mémoire. Rafflin (*86*) a toujours trouvé de faibles valeurs du rapport $\frac{\text{N ammoniacal}}{\text{N total}}$ dans les néphrites ou les troubles fonctionnels des reins survenant au cours des psychoses. Ambard (*1*) a même attribué l'acidose des néphrites, dans certains cas, à une baisse de l'ammoniogénèse due à la présence dans le sang d'un taux d'urée insuffisant (le traitement de l'acidose comporterait donc, théoriquement, dans ce cas, l'ingestion d'une certaine quantité d'urée ; nos propres expériences sont en contradiction avec les conceptions d'Ambard).

Derrien et Jeanbrau ont, les premiers, décrit une nouvelle méthode d'exploration des fonctions du rein, exposée dans la thèse de leur élève Bonnet (*16*) : l'épreuve de l'ammoniurie provoquée. Le principe est le suivant : à l'ingestion d'un acide minéral (en l'espèce l'acide phos-

phorique), un rein sain répondra en formant une plus grande quantité d'ammoniaque et en excrétant plus d'ions acides, un rein malade ne réagira qu'insuffisamment ou pas du tout. Laissant de côté les résultats obtenus par les auteurs, nous nous permettrons de faire quelques objections à leur méthode. Les variations quantitatives de l'ammoniaque urinaire sont, nous l'avons dit, soumis à l'influence de plusieurs facteurs, parmi lesquels le pH et la réserve alcaline du plasma tiennent une place importante. L'ingestion d'un acide minéral — en quantité forcément modérée — aura des conséquences différentes suivant l'état de ces facteurs, et en particulier de la réserve alcaline. Si celle-ci est suffisante ou modérément abaissée, l'acide phosphorique pourra très bien s'éliminer, d'une part à l'état de phosphates de calcium par les matières fécales, d'autre part à l'état de phosphates neutres par les urines ; il s'ensuivra une élévation, paradoxale au premier abord, du pH urinaire, le débit ammoniacal étant normal ou abaissé. Nous avons eu l'occasion d'observer des faits semblables. Aussi aurions-nous employé de préférence l'acide chlorydrique (ou le chlorure de calcium, qui donne des résultats analogues — Eriksen, Levinsen, Warburg) ou l'acide sulfurique. Chez un sujet normal, l'ingestion de l'un de ces acides élève le plus souvent d'une façon très nette le pH et le taux de l'ammoniaque urinaire : les chiffres suivants (tableau XXVI) en sont un exemple.

TABLEAU XXVI

Cas n° 36	Moyennes de 2 jrs. sans exp^{ces}	Moy^{nes} des 2 jrs. suiv^{ts} : CO^3HNa	Retour au p^{t} de dép^{t} (4 jrs. après)
pH	6,4	7,48	5,92
$\frac{N\ NH^3}{N\ tot}$	3,9 %	1,1 %	4.6 %
	Acide sulfurique 1^{e} jour	Acide sulfurique 2^{e} jour	Acide sulfurique 3^{e} jour
pH	6,08	6. 8	5.8
$\frac{N/NH^3}{N\ tot}$	4,3 %	4,0 %	4,8 %

	Cas n° 31		Cas n° 33	
	Moyennes des 12 jours précédant l'expérience	Moyennes de 6 jours avec $Ca\ Cl^2$	Variations extrêmes avant l'expérience	Moyen^{es} au cours de l'administration de $Ca\ Cl^2$
pH	6,2	4,88	5,9 à 6,2	5
$\frac{N/NH^3}{N\ tot.}$	4.9 %	12,5 %	4 % à 7 %	16,6 %

Cas n° 34	Moy^{nes} avant l'expérience	Moy^{nes} pendant l'ing^{n} de $Ca\ Cl^2$ (faibles doses)	Moy^{nes} pendant l'ing^{n} de $Ca\ Cl^2$ (fortes doses)
pH	5,52	4,8	5,2
$\frac{N/NH^3}{N\ tot.}$	3,7 %	9,9 %	14,6 %

Nous nous proposons de reprendre l'étude de l'ammoniurie provoquée en nous servant des différents acides phosphorique, chlorhydrique et sulfurique.

Nous ferons, dès maintenant, au sujet des résultats expérimentaux de M. Bonnet, une double remarque :

1° — Si nous considérons le débit d'ammoniaque, à la suite de l'épreuve de la limonade phosphorique, il augmente, chez les sujets sains, dans la mesure où croît le volume horaire des urines, et cet accroissement est de l'ordre de celui que provoque la polyurie aqueuse simple (une seule exception nette : l'expérience II du Groupe I).

2° — Si nous comparons les variations de la concentration ammoniacale, au cours de l'épreuve de la limonade phosphorique, chez les sujets sains et chez les sujets atteints d'affections rénales, nous voyons qu'elle augmente aussi fréquemment chez ces derniers que chez les autres. Au contraire, le rein malade réagit moins à la polyurie acide (comme à la polyurie aqueuse simple), et c'est là qu'est la cause, au moins principale, des différences trouvées par Bonnet entre les sujets sains et pathologiques. C'est une nouvelle confirmation de ce que nous avons dit de l'influence de la diurèse sur l'ammoniurie.

Sans nous attacher plus longtemps à discuter la valeur de l'épreuve de Derrien et Jeanbrau, nous ferons remarquer que les affections rénales étudiées par eux ne présentaient normalement, — en dehors de toute épreuve, — aucun trouble appréciable de l'ammoniurie.

Or, comme nous l'avons dit tout à l'heure, la déficience

de la fonction ammonio-productrice du rein est un fait connu dans les néphrites, puisqu'on lui a même attribué un rôle dans la genèse de l'acidose qu'on y rencontre. Ce rôle est d'ailleurs loin d'être exclusif, car l'acidose peut exister alors que l'élimination ammoniacale est normale (cf.,notamment, les cas cliniques étudiés dans la thèse de Bonnet).

Eriksen Levinsen et Warburg (*26*) ont suivi parmi de nombreux cas cliniques, cinq malades atteints d'affections rénales, et ils ont noté les modifications du pH, de l'ammoniaque et de différentes constantes urinaires. Voici un résumé des cinq observations :

Cas n° 12 — Néphrite chronique avec azotémie et troubles fonctionnels marqués. —

pH	Volume	N/NH^3	$\frac{\text{N. am.}}{\text{N. Tot}}$	C. a. r. (1)
5,12	1500	0,22	4,3	2,47
		(Maximum observé)		
4,9	1775	0,16	3,9	1,7
		(minimum observé)		

Cas n° 13. — Néphrite avec signes d'insuffisance rénale. —

pH	$\frac{N/NH^3}{\text{p. 1000}}$	$\frac{\text{N. am.}}{\text{N. tot.}}$	C. a. r.
4,76	Ogr, 18	2,0	2,8

Pendant une courte phase d'aggravation, on a observé,

1. C. a. r. = coefficient ammoniacal réduit de Bisgaard et Norvig.

tout à fait passagèrement, un taux d'ammoniaque de 0 gr, 01 p. 1000 (le pH restant acide : 4, 5, et le coefficient ammoniacal réduit tombant à 0, 31).

Cas n° 14. — Analogue au précédent. —

pH	$\frac{N/NH^3}{p.\ 1000}$	$\frac{N.\ am.}{N.\ tot}$	C. a. r.
4,5	Ogr, 17	1,9	1,4

Cas n° 15. — Néphrite hémorragique. —

pH	$\frac{N/NH^3}{p.\ 1000}$	$\frac{N.\ am.}{N.\ tot}$	C. a. r.
4,29	Ogr, 016 (minimum observé)	3,4	0,78

Cas n° 16. — Néphrite sans signes d'insuffisance rénale. —

pH	$\frac{N/NH^3}{p.\ 1000}$	$\frac{N.\ am}{N.\ tot}$	C. a. r.
5,7	Ogr, 28	3,4	3,5

On a assisté à une chute brusque et passagère de l'ammoniurie ; l'azote ammoniacal tombe à Ogr, 057 p. 1000 (pH presque stationnaire à 5, 6 ; c. a. r. abaissé à 0, 86).

Les chiffres que nous venons de rapporter donnent déjà une idée des troubles de l'ammoniurie que l'on peut rencontrer dans les affections du rein. Nous avons étudié l'élimination ammoniacale dans trois cas de lésions rénales. Nous croyons intéressant de les exposer en détail.

Observation nº 1. — P. Ludovic, 22 ans, mineur. Entre à l'hôpital pour y être opéré d'une hydrocèle vaginale. Il a déjà eu auparavant de petites poussées fugaces d'œdème malléolaire, qui ne l'ont pas inquiété. A la suite de l'intervention apparaît un œdème généralisé intense, accompagné de diarrhée profuse ; le foie est gros, la rate est palpable et nettement augmentée de volume. Il y a des signes de congestion légère des bases ; au cœur, bruit de galop gauche très net. Urines : albumine 3 grs. par litre, cylindres épithéliaux et hématiques ; pas de microbes. Sang : urée 0 gr, 55 par litre ; chlorures 5 grs, 03 par litre.

Régime lacté absolu ; désinfection intestinale, diurétiques doux (lactose); théobromine à petites doses.

TABLEAU XXVII

A. — 23 Janvier.

Heures	Vol. en cm³	pH	N/NH³ p. 1000	Débit N/NH³	N tot. p. 1000	Débit N tot.	C
			gr.	gr.	gr.	gr.	
11 h. 30	235	5,39	0,063	0,016	3,78	0,98	1,66
15 h.	260	5,15	0,077	0,020	4,66	1,21	1,65
18 h. 30	200	5,31	0,080	0,016	4,66	0,93	1,71
24 h.	230	5,38	0,078	0,018	3,05	0,70	2,55
5 h. 45	880	5,35	0,063	0,055	3,78	3,32	1,66
9 h.	115	5,38	0,095	0,011	5,25	0,60	1,80
Total des 24 h.	1920	5,32	0,070	0,135	3,99	7,67	1,76

TABLEAU XXVII *(suite)*

B. — 7 Février.

Heures	Vol. en cm³	pH	N /NH³ p. 1000	Débit N /NH³	N tot. p. 1000	Débit N tot.	C
			gr.	gr.	gr.	gr.	
12 h.	330	8,04	0,014	0,0046	4,27	1,41	0,32
16 h.	430	8,35	0,036	0,0154	3,01	1,29	1,19
18 h.	375	8,18	0,025	0,0093	2,87	1,07	0,87
20 h.	500	8,72	0,011	0,0055	2,59	1,29	0,42
20 h. 30	350	8,19	0,010	0,0035	1,82	1,63	0,54
22 h.	600	8,30	0,011	0,0066	2,38	1,43	0,47
23 h. 30	500	8,08	0,028	0,014	2,10	1,05	1,33
3 h.	500	8,59	0,019	0,0095	2,80	1,4	0,67
5 h.	520	7,84	0,022	0,0114	2,10	1,09	1,04
9 h.	495	8,00	0,014	0,0069	3,15	1,56	0,44
Total des 24 h.	4600	8,22	0,0193	0,089	2,66	12,27	0,72

C. — 17 Février.

Heures	Vol. en cm³	pH	N /NH³ p. 1000	Débit N /NH³	N tot. p. 1000	Débit N tot.	C
			gr.	gr.	gr.	gr.	
12 h.	265	6,03	0,073	0,0193	4,48	1,18	1,62
16 h.	465	6,86	0,126	0,0585	3.85	1,79	3,27
20 h.	245	6,17	0,017	0,0041	5.04	1,23	0,33
2 h.	500	6,68	0,011	0,0055	3,22	1,61	0,34
6 h.	550	6,88	0,028	0,0154	3.22	1,77	0,86
9 h.	360	6,23	0,0196	0,0070	5,18	1,85	0,37
Total des 24 h.	2375	6,47	0,0454	0,108	3,96	9,42	1,15

Observation n° 2. — L. Henri, 38 ans, plâtrier. Entre parce qu'il tousse, urine peu, et a les jambes enflées. A fait une scarlatine à l'âge de 17 ans. Œdème progressivement généralisé ; toux avec expectoration mucopurulente abondante, et signes de bronchite généralisée et de congestion des bases ; hydrothorax double. Ascite légère. Cœur normal ; tension artérielle : (Pachon-Gallavardin) Max. 20, min. 9,5. Urines : d'abord peu abondantes (500 cm^3), puis de volume normal (1.100 à 1500 cm^3), hématuriques ; cylindres hyalins, épithéliaux, granuleux, hématiques ; pas de microbes ; albumine : 2 à 3 grs par litre. Sang : urée 1 gr. 55 par litre ; chlorures 5 gr. 20 par litre. Régime lacté ; laxatifs ; traitement symptomatique ; théobromine et scille.

TABLEAU XXVIII

Heures	Vol. en cm^3	pH	N/NH^3 p. 1000	Débit N/NH^3	N tot. p. 1000	Débit N tot.	C
			gr.	gr.	gr.	gr.	
16 h.	370	5,15	0,161	0,059	5,95	2,20	2,70
20 h.	450	5,42	0,105	0,047	4,70	2,11	2,23
6 h.	225	5,38	0,175	0,039	6,93	1,56	2,52
9 h.	220	4,82	0,182	0,040	6,37	1,40	2,85
12 h.	150	4,70	0,189	0,028	6,25	0,93	3,02
Total des 24 h.	1315	5,09	0,136	0,179	5,18	6,82	2,62

Observation n° 3. — N...., 55 ans. Œdèmes généralisés depuis 18 mois environ. Symptômes de rétention azotée. Congestion des bases pulmonaires ; ascite légère. Urines : albumine 5 à 8 grs par litre ; cylindres épithéliaux et granuleux. Sang : 0 gr. 70 à 1 gr d'urée par l. ; élévation du taux des acides gras (4 grs, 13) et en particulier de l'insaponifiable X (Ogr, 9) ; cholestérol : 2 gr, 02 ; albumines du sérum diminuées : 60 gr, 2 par litre, sans inversion du rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ (1, 98) ; augmentation de la fibrine (11 gr. 3) avec forte rétractilité du caillot ; lactescence du sérum (Néphrose lipoïdique ?)

TABLEAU XXIX

Heures	Vol. en cm³	pH	N/NH³ p. 1000	Débit N/NH³	N tot p. 1000	Débit N tot.	C
			gr.	gr.	gr.	gr.	
18 h.	150	5.23	0,056	0,0084	6,79	1.02	0,32
20 h.	125	5,39	0,098	0,0122	7,35	0.92	1,3
0 h. 30	255	manquent					
4 h.	300	manquent					
6 h.	125	5.5	0,042	0,0052	6,72	0.84	0,62
9 h.	125	5,44	0,056	0,0070	7,48	0.93	0.74
12 h.	150	5,55	0,042	0,0063	7,28	1.09	0.57
15 h.	150	5,55	0,042	0,0063	6.93	1.04	0,66
Total des 24 h.	1380	5.44	0.033	0.0455	4.228	5.836	0.78

Nous nous permettons d'ouvrir une parenthèse pour faire remarquer que dans l'observation 1, il existe un balancement très net entre l'évolution des œdèmes, la diurèse et la courbe du pH urinaire. (Fig. 12).

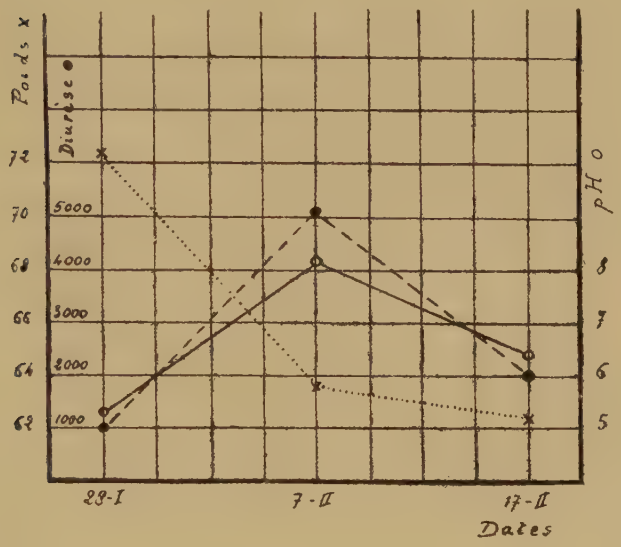

Fig. 12.

Lorsque les œdèmes sont le plus accusés et la diurèse la plus faible, l'acidité réelle de l'urine atteint son maximum ; quand spontanément survient une polyurie avec fonte progressive de l'anasarque, le pH urinaire subit une ascension graduelle, atteignant une valeur supérieure à toutes celles qu'il nous a été donné d'obser-

ver sans médication alcaline. Puis, à nouveau, la diminution du taux des urines s'est accompagnée d'un retour du pH vers des valeurs sensiblement normales.

Nous voyons que dans nos trois observations la quantité totale d'ammoniaque éliminée fut très inférieure aux valeurs moyennes habituelles, surtout si nous la comparons au pH correspondant. Dans ces cas extrêmes, le coefficient ammoniacal réduit (de Bisgaard et Nörvig) traduit bien le trouble de l'ammoniurie.

En présence de tels chiffres d'ammoniaque, on pouvait se demander si les sujets étaient réellement en acidose ; nous l'avons vérifié en déterminant, au cours de chaque expérience, le pH sanguin et la réserve alcaline.

	I	II	III
pH	7,35	7,30	7,32
Réserve alcaline	44,6	32,7	52,6

La diminution de l'ammoniurie ne peut donc être que sous la dépendance d'une déficience de la fonction de régulation acido-basique du rein. Les résultats des auteurs précédents, et en particulier d'Eriksen, Levinsen et Warburg, confirment cette interprétation.

De plus nombreuses déterminations viendront préciser les variations de l'ammoniurie au cours des différentes affections du rein. Dès maintenant nous avons eu l'attention attirée sur les renseignements précieux que pouvait fournir l'étude de l'élimination ammoniacale des deux reins séparés. Nous en avons déjà rassemblé plusieurs cas dont voici l'exposé détaillé ; dans un chapitre précédent, nous avons dit les déductions physiologiques qu'on en pouvait tirer.

TABLEAU XXX (1re partie).

I. — L... — Tuberculose du Rein Droit.
Temps de recueil : 30 min..

	Vol. en cm³	pH	N/NH³ p. 1000	N. tot. p. 1000	Urée p. 1000	C	Débit N/NH³	Na Cl. p. 1000	Ct azot.
			gr.	gr.	gr.		gr. par min.	gr.	
Rein droit	7	5,45	0,102	8,82	14,80	1.15	0,000.0238	»	0,79
Rein gauche	6	5,10	0,135	11,9	19	1,14	0,000.0271	»	0,75

II. — J... — Tuberculose du Rein Droit.
Temps de recueil : 35 min., en polyurie.

	Vol. en cm³	pH	N/NH³ p. 1000	N. tot. p. 1000	Urée p. 1000	C	Débit N/NH³	Na Cl. p. 1000	Ct azot.
			gr.	gr.	gr.		gr. par min.	gr.	
Rein droit	123	6,49	0,0204	0,80	1,6	2,5	0,000.071	»	0,92
Rein gauche	248	6,05	0,028	0,86	1,72	3,2	0,000.2	»	0,96

III. — B... — Pyélonéphrite subaiguë à Colibacilles
Temps de recueil : 15 min.

	Vol. en cm³	pH	N/NH³ p. 1000	N. tot. p. 1000	Urée p. 1000	C	Débit N/NH³	Na Cl. p. 1000	Ct azot.
			gr.	gr.	gr.		gr. par min.	gr.	
Rein droit	12	7,08	0,04	4,34	7,40	0,92	0,000.032	8.50	0.80
Rein gauche	15	7,25	0,07	5,46	9,62	1,28	0,000.070	14	0.82

TABLEAU XXX (1re partie) *suite.*

IV. — B... — Pyélonéphrite légère double.
Temps de recueil : 15 min.

	Vol. en cm³	pH	N/NH³ p. 1000	N. tot. p. 1000	Urée p. 1000	C	Débit N/NH³	Na Cl. p. 1000	Ct azot.
			gr.	gr.	gr.		gr. par min.	gr.	
Rein droit	62	6,08	0,03	1,09	1,98	2,75	0,000.123	2,50	0.87
Rein gauche	44	6,50	0,0465	0,85	1,49	5,47	0,000.136	1	0,87

TABLEAU XXX (2e partie).

V. — R... — Ptose rénale droite.
Temps de recueil : 30 min.

	Vol. en cm³	pH	N/NH³ p. 1000	N tot. p. 1000	Urée p. 1000	C	Débit N/NH³	Na Cl. p. 1000	Ct azot.
			gr.	gr.	gr.		gr. par min.	gr.	
Rein droit	15	5,92	0,120	5,12	8,87	2,34	0,000.06	8,50	0,71
Rein gauche	30	6,75	0,085	2.21	3,94	3,84	0,000.085	6	0,83

VI. — G... — Rein droit mobile.
Temps de recueil : 30 min.

	Vol. en cm³	pH	N/NH³ p. 1000	N tot. p. 1000	Urée p. 1000	C	Débit N/NH³	Na Cl. p. 1000	Ct azot.
			gr.	gr.	gr.		gr. par min.	gr.	
Rein droit	7	5,02	0,425	8,89	15,19	4,78	0,000.1	14	0,84
Rein gauche	12	5,2	0,110	2,14	3,9	5,4	0,000.044	5	0,9

TABLEAU XXX (2me partie) *suite.*

VII. — L... — Ptose rénale droite.
Temps de recueil : 45 min.

	Vol. en cm³	pH	N/NH³ p. 1000	N tot. p. 1000	Urée p. 1000	C	Débit N/NH³	Na Cl. p. 1000	Ct azot.
			gr.	gr.	gr.		gr. par min.	gr.	
Rein droit	17	5,2	0,17	7,56	11,94	2,25	0,000.064	6,5	0,75
Rein gauche	15	5,07	0,12	5,60	8,5	2,14	0,000.04	3,25	0,72

Il serait prématuré de conclure d'une façon précise après l'examen d'un aussi petit nombre d'observations. Ce n'est que par des déterminations en série qu'il sera possible de condenser les résultats en principes généraux. Aussi nous bornerons-nous à quelques remarques particulières, qui ne sont pas dépourvues d'intérêt.

Tout d'abord, dans les deux cas où il y a lésion grave de l'un des reins (tuberculose droite, observations I et II) l'hypo-ammoniurie du côté malade par rapport au côté sain est évidente ; elle coïncide avec une diminution de l'acidité réelle, et de l'azoturie. Dans l'observation II, elle constitue, avec la faible polyurie, la modification la plus nette.

Dans les atteintes légères du rein (observations III, et IV), la baisse de l'ammoniurie révèle, comme dans les cas précédents, la possibilité d'une participation plus grande de l'un des deux reins (observation III), et ren-

seigne sur le fonctionnement plus ou moins satisfaisant du parenchyme glandulaire.

Enfin, dans les trois cas de ptose rénale droite, l'élimination ammoniacale diffère, de part et d'autre dans le même sens que l'excrétion azotée et chlorurée, la différence étant aussi bien en faveur du rein droit que du rein gauche.

CHAPITRE VIII

COMMENT ENVISAGER ACTUELLEMENT LE PROBLÈME DE L'ÉLIMINATION AMMONIACALE

Il n'est pas inutile, après avoir exposé les multiples aspects du problème de l'élimination ammoniacale, d'essayer de rassembler les notions acquises et de préciser l'état actuel de la question, au double point de vue physiologique et pathologique.

Presque toute l'ammoniaque urinaire (plus des $\frac{9}{10}$) se forme au niveau du rein, dans le but d'assurer l'équilibre acide-base du milieu intérieur. Une partie des radicaux acides que le rein doit éliminer est saturée par l'ammoniaque, qui évite ainsi la perte d'une quantité équivalente des bases qui constituent la réserve alcaline du plasma.

La formation d'ammoniaque par les cellules du parenchyme rénal s'effectue aux dépens d'un composé « ammoniogène » dont la nature n'est pas encore connue ; en tout cas, il semble peu probable qu'il s'agisse de

l'urée, des acides aminés, ou des bases puriques. Le dédoublement du corps ammoniogène s'effectue sous l'influence de plusieurs facteurs, parmi lesquels se placent au premier plan le pH sanguin et la réserve alcaline. D'autres influences moindres se font sentir, comme nous le verrons tout à l'heure. C'est un fait dès maintenant acquis que l'intégrité du système nerveux du rein est indispensable à l'ammoniogénèse.

Le rein n'est pas le seul organe producteur d'ammoniaque ; celle-ci étant une des étapes intermédiaires de la transformation des protides en urée, pourra prendre naissance dans tous les organes, et en particulier le foie, le tube digestif, les muscles, le système nerveux. Il est donc probable que l'origine de l'ammoniaque sanguine est multiple, et non pas exclusivement rénale. Il existe dans l'urine une fraction de l'ammoniaque ($\frac{5}{100}$ à $\frac{10}{100}$) qui reste indépendante de la régulation acido-basique. Sans être prouvée d'une manière absolue, l'origine sanguine de cette ammoniaque résiduelle est probable ; ce serait une ammoniurie d'excrétion, dont le règne animal offre des exemples typiques ; elle est peut-être soumise à des variations, mais elle n'augmente pas dans l'insuffisance hépatique ordinaire et l'hyperammoniurie qu'on y observe ne lui est nullement imputable.

L'élimination ammoniacale est soumise à des influences qu'il importe de préciser. Les coefficients ammoniacaux proposés jusqu'ici affirment sa dépendance vis-à-vis :

1° de l'excrétion azotée : cette dépendance n'est

qu'apparente, et le rapport $\frac{\text{N ammoniacal}}{\text{N total}}$ n'approche la réalité des faits que si l'azote total est d'origine protidique ; dans ce cas, le chiffre qui le mesure représente approximativement les radicaux acides mis en circulation, dont la majeure partie provient, normalement, de la dégradation des albuminoïdes. Il est patent que le numérateur et le dénominateur du rapport considéré peuvent varier en sens inverse, d'où une importante source d'erreur ; —

2° du pH urinaire : celui-ci est, comme l'ammoniaque, une résultante de la fonction acido-basique du rein ; il est soumis aux mêmes influences, ce qui explique le parallélisme des variations observées de part et d'autre, mais ce qui ne justifie aucunement la relation mathématique artificiellement établie entre eux, et que de nombreux faits expérimentaux contredisent.

Le rôle de l'eau dans l'élimination ammoniacale est bien élucidé : l'eau favorise l'ammoniogénèse, soit par sa masse, soit par ses qualités propres (action des eaux minérales).

Au point de vue physiologique, deux points restent à préciser :

1°. — La nature du composé ammoniogène, et les rapports qui l'unissent à l'ammoniaque urinaire ;

2° — les influences autres que celles que nous venons d'envisager et qui peuvent faire varier l'ammoniurie.

Malgré ces imprécisions, l'intérêt pratique de l'étude de l'élimination ammoniacale reste entier. Il est dominé

par le principe que toute variation importante de l'ammoniurie est, en l'absence de lésions rénales, sous la dépendance directe d'une modification de l'équilibre acide-base du milieu intérieur, que cette modification, physiologique ou pathologique, ait une origine exogène (apport alimentaire), ou endogène. Jusqu'à présent les cliniciens n'ont guère envisagé que cet aspect de la question. Nous croyons maintenant avoir suffisamment insisté sur la valeur de l'élimination ammoniacale comme témoin du fonctionnement du rein, pour qu'elle ait désormais sa place parmi les moyens d'exploration des fonctions de cet organe.

CONCLUSIONS

1° Nous avons soumis à une étude critique tous les travaux antérieurs sur l'ammoniaque urinaire, et nous avons montré que la relation entre l'élimination ammoniacale et le pH urinaire, signalée par Hasselbalch, était réelle, mais impossible à exprimer sous une forme mathématique rigoureuse comme ont voulu le faire Hasselbalch lui-même et ses continuateurs.

2° Reprenant l'ensemble des résultats des expériences faites avec M. le Professeur Polonovski, nous avons précisé l'indépendance de l'ammoniurie et de l'azoturie, et les défauts des coefficients ammoniacaux préconisés, jusqu'à présent.

Nous avons mis en évidence l'existence d'une petite quantité d'ammoniaque, dite résiduelle, n'intervenant pas dans le mécanisme de régulation acido-basique.

3° Après avoir souligné l'intérêt de l'action de l'eau sur l'ammoniurie, nous avons étudié en particulier l'influence de certaines eaux minérales, qui agissent indépendamment de leur teneur en ions hydrogène.

4° Passant en revue les modifications pathologiques

de l'élimination ammoniacale, nous avons enfin insisté sur celles que l'on observe au cours des affections du rein, en apportant des observations originales qui confirment leur importance et leur intérêt comme procédé d'exploration fonctionnelle de cet organe.

Bon a imprimer :
Le Président de la Thèse,
G. CARRIÈRE.

Vu : *Le Doyen,*
Ch. DUBOIS.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie,
CHATELET.

BIBLIOGRAPHIE

1. AMBARD (L.). — Hypertrophie compensatrice et hyperactivité fonctionnelle du rein. *Presse Médicale* 1926, 1569-1571. *Voir aussi* EPPINGER. *Bioch. Zeitschr.*, 1927, XVI.

2. AMBARD (L.) et SCHMID (F.). — De la formation de l'ammoniaque au niveau du rein. *Archives des maladies du rein et de l'appareil génito-urinaire*, 1922, XX, 263 à 299. — Formation de l'ammoniaque par le rein. *C. R. Soc. Biol.*, 1922, LXXXVI.

3. ARTOM (C.). — Contribution à l'étude de la fonction du rein et de la genèse de l'urée et de l'ammoniaque. — I. Su les variations comparées de l'urée et de l'ammoniaque au cours de l'autolyse du rein. *Arch. intern. de Physiol.*r 1926, XXVI, 389 à 427.

4. BARNETT (G. D.). — The micro-titration of ammonia, with some observations on normal human blood. *Journ. of Biol. Chem.*, 1917, XXIX, 459 à 462.

5. BARNETT (G. D.) *and* ADDIS (T.). — Urea as a source of blood ammonia. *Journ. of, Biol. Chem.*, 1917, XXX, 41 à 46.

6. BELLIDO (J. M.). — De la réaction actuelle de l'urine sécrétée par les reins privés de leur innervation. Congrès Physiol. Boston 1929.

7. BELLIDO (J. M.) *et* PUCHE. — Sur la réaction actuelle de l'urine sécrétée par le rein privé de son innervation. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, I, 827.

8. BIEDL (A.) *und* WINTERBERG (H.). — Beitrage zur Lehre von der ammoniakengiftenden Function der Leber. — *Pfügers Archiv.*, 1902, LXXXVIII.

9. BIGWOOD (E. J.). — Le rôle de la sécrétion rénale de l'ammoniaque dans le mécanisme de la régulation de l'équilibre physico-chimique des humeurs. *Bruxelles Médical*, 1923, IV, I.

10. BISGAARD (A.). — Further contributions to the Problem of the Function of the Parathyroïd glands, and the Pathogenesis of true Epilepsis. *Acta Medica Scandinavica*, 1925, LXI, 433.

11. BISGAARD (A.) *et* LARSEN. — Déréglementation neutralisatrice *C. r. Soc. Biol.*, 1921, LXXXIV, 1047-1048.

12. BISGAARD (A.) *et* NÖRVIG (I.). — Weitere Untersuchungen über die Neutralitätsregulation bei genuiner Epilepsie. *Hospitalstidende*, 1920, LXIII, nº 4, 49 à 62.

13. BISGAARD (A.) *et* NÖRVIG (I.). — Recherches sur la règlementation neutralisatrice dans les cas d'épilepsie proprement dite. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, I, 159-160 et 318-322.

14. BJÖRN ANDERSEN *et* LAURITZEN (M.). — Uber Saüre u. Ammoniakbestimmung im Urin und ihre klinische Auwendung. *Zeitsch. für phys. Chem.*, 1910, LXIV.

15. BLISS (S.). — The site of ammonia formation and the promi*f* nent role of vomiting in ammonia elimination. *Journ. o-Biol. Chem.*, 1926, LXVII.

16. BONNET (A.). — Contribution à l'exploration des Fonctions antiacidosiques du Rein. *Thèse Montpellier*, 1925. *Contient la bibliographie des travaux de* DERRIEN, JEANBRAU, OLIVIER, CRISTOL.

17. BOSTOCK. — On deamidization. *Biochem. Journ.*, 1911, VI.

18. CAMPBELL *et* WEBSTER. — Effect of severe muscular work on the urine. *Biochem. Journ.*, 1922, XVI.

19. DAVIES, HALDANE et KENNAWAY. — Expériments ou the regulation of the blood's alkalinity. *Journ. Physiol.*, 1920, LIV.

20. DELAUNAY (H.). — Contribution à l'étude du rôle des acides aminés dans l'organisme animal. *Thèse Bordeaux*, 1909-10.

21. DELAUNAY (H.). — L'ammoniaque. *Biologie Médicale*, 1928, XVIII, 408 à 421 et 441 à 472.

22. DELORE (P.). — La réserve alcaline. Moyen d'étude chimique des états d'acidose et d'alcalose. Acidose diabétique et acidose rénale. *Presse Médicale*, 1925. Voir aussi le rapport de DAUTREBANDE *au XVIII*me *Congrès Franç. de Médecine.*

23. DUHOT (E.) *et* POLONOVSKI (M.). — Action de quelques eaux minérales sur l'équilibre acide-base. *Ann. de la Soc. d'Hydrologie*, 1930, *juin.*

24. DUPUY (L. J.). — Nouveau rapport urologique : acidité ammoniaque, son interprétation biochimique. *Thèse Pharmacie Bordeaux*, 1916.

25. EMBDEN (G.). — Neue Untersuchungen über die Tatigke ts-substanzen der quergestreiften Muskulatur und den Chemismus der Muskelkontaktion. *Klin. Wochenschr.*, 1927, VI.

26. ERIKSEN (K.), LEVINSEN (H.) *and* WARBURG (E.). — Studies and deliberations on the acid-base metabolism of the organism with a special view to disturbances of same in nervous diseases. — I. The principle of Hasselbalch's, Bisgaard ans Norvig's regulation test, and clinical experiences of this test. *Acta Medica Scandinavica*, 1927, LXV, 209 à 245.

Id. — II. Theoretical considerations and experiences with regard to the effect of various substances on the results of HASSELBALCH'S, BISGAARD and NORVIG'S regulation test. *Acta Medica Scandinavica*, 1927, LXV, 246.

27. FIESSINGER (N.) *et* GUILLAUMIN (Ch. O.). — L'exploration fonctionnelle du foie par l'étude des rapports azotés urinaires. Le coefficient ammoniacal corrigé. *Journ. méd. français*, 1927, nº 9.

28. FISKE (C. A.) *et* KARSNER (H.). — The effect of acute. destructive lesions of the liver on its efficiency in the reduction of ammonia content of the blood. *Journ. of biol. Chem.*, 1914, XVIII.

29. FISKE (C. H.) *et* SOKHEY (S.). — Ammonia and fixed bases excretion after administration of acids by varions paths. *Journ. of. biol. Chem.*, 1925, LXIII.

30. FITZ (R.) *et* VAN SLYKE (D. D.). — The relationship between alkaline reserve and acid excretion. *Journ, of biol. Chem.*, 1917, XXX.

31. FOLIN (O.) et DENIS (W.). — Protein Metabolism from the standpoint of blood and tissue analysis. Second paper : The origine and significance of the ammonia in the portal blood. *Journ. of biol. Chem.*, 1912, XI, 161-167.

32. FOLIN (O.) et DENIS (W.). — New methods for the determination of total non — protein nitrogen, urea and ammonia in blood. *Journ. of biol. Chem.*, 1912, XI, 527-536.

33. FONTES (G.) et YOVANOVITCH (A.). — Elimination comparée de l'azote total, de l'urée, des acides aminés, et de l'ammoniaque pendant la veille et le sommeil. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1923, V.

34. FONTES (G.) et YOVANOVITCH (A.). — Existe-t-il des sels ammoniacaux dans le sang ? *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1925, VII, 1044-1055, et 1926, VIII.

35. GHERARDINI (G.). — L'ammoniaca del sangue dei nefritici *Arch. di Sc, Biol.*, 1923, IV.

36. GOIFFON (R.). — Remarques sur les coefficients ammoniacaux urinaires. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1929, XI, 531-542. Voir aussi : *Arch. des Mal. de l'App. digestif*, 1927, XVII, 856 ; et 1928, XVIII, 623.

37. GOLDTHORPE (H. C.). — In vitro studies on ammonia and urea formation by tissues. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1926, XXVI.

38. GYORGYI (P.) et ROTHLER (M.). — Sur les conditions de la formation antolytique de l'ammoniaque dans les tissus. 2e mémoire : L'influence des acides aminés et d'autres substances azotées sur la formation d'ammoniaque. *Biochem. Zeitschr.* 1916, CLXXIII, 334-347.

39. HALDANE (J. S.). — Experiments on the regulation of the blood's alkalinity. *Journ. Physiol.*, 1921, LV.

40. HASSELBALCH (K. A.). — Ammoniak als physiologischer Neutralitäts-regulator. *Biochem. Zeitschr.*, 1916, LXXIV, 18-47.

41. HASSELBALCH (K. A.) und GAMMELTOFT (S. A.). — Die Neutralitätsregulation des graviden Organismus. *Biochem Zeitschr.*, 1915, LXVIII, 206-264.

42. HENDERSON (L. J.) et PALMER (W.). — On the several factors of acid excrétion. *Journ. of. Biol. Chem.*, 1913, XIV ; et 1915, XXII.

43. HENRIQUES (V.) und CHRISTIANSEN (E.). — Untersuchungen über die Ammoniakmenge im Blute. *Biochem. Zeitschr.*, 1917, LXXVIII, 165-179.

Untersuchungen über die Ammoniakgehalt des Blutes. *Biochem. Zeitschr.*, 1917, LXXX, 297.

44. HENRIQUES (V.) und GOTTLIEB (E.). — Untersuchungen über den Ammoniakgehalt des Blutes. *Zeitschr. für phys. Chem.*, 1924, CXXXVIII, 254.

45. HOLMES et WATCHORN. — Étude sur le métabolisme des tissus croissant in vitro. I. Production d'ammoniaque et d'urée par le rein. *Biochem. Journ.*, 1927, XXI, 327-334.

46. HORODYNSKI, SALASKIN et ZALESKI. — Uber die Verteilung des Ammoniaks im Blute und den Organen normalen und hungernden Hunde. *Zeitschr. für physiol. Chem.*, 1902, XXXV.

47. HUBBARD (R. S.). — The excretion of ammonia and nitrogen. *Journ. of biol. Chem.*, 1924, LVIII.

48. INGELRANS ET DEHON. — Cf. RATHERY (87) ; et LAMBLING, Précis de Biochimie.

49. JANNEY (N.). — Die Ammoniakausscheidung im menschlichen Harn bei Zufuhr von Harnstoff und Natron. *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1911-1912, LXXVI, 99.

50. LABBE (M.) et BITH (H.). — Aminoacidurie chez les diabétiques *C. R. Soc. Biol.*, 1911, LXXI.

— Aminoacidurie, signe d'insuffisance hépatique. *Id.* 1912 LXXIII.

— BITH (H.). — *Thèse Méd., Paris*, 1913.

Voir aussi LABBE (M.) et NEPVEUX (F.). — Excrétion azotée dans le jeûne prolongé. *C. R. Soc. Biol.*, 1922, LXXXVII.

51. LABBE (H.). — Métabolisme des composés ammoniacaux. *Thèse Sciences Paris*, 1909.

52. LANZENBERG (H.). — L'ammoniaque et l'urée. — Le coefficient d'acidose. *Thèse Méd., Paris*, 1912.

53. LEMATTE (L.) et KAHANE (E.). — Sur quelques relations mathématiques liant les caractéristiques urinaires. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1929, XI, 233-241.

54. LOEB (R. F.), ATCHLEY et BENEDICT. — Observations on the origin of urinary ammonia. *Journ. of biol. Chem.*, 1924, LX.

55. MAC CANCE (R. A.). — The production of ammonia and urea in autolysis. *Biochem. Journ.*, 1924, XVIII.

56. MAILLARD (L. C.). — Contribution numérique à l'étude de l'excrétion urinaire de l'azote et du phosphore. *Journ. de Physiol. et Pathol. gén.*, 1909, XI.

57. MARRIOTT et HOWLAND. — *Arch. intern. Med.*, 1918, XXII.

58. MASUETO GELERA. — L'equilibrio acido-basico dell'organismo e sue aplicazioni cliniche della diagnosi funzionale del rene. *Milan*, 1927.

59. MEDWEDEW. — Uber desamidierungvorgang im Blute von Thieren. *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1911, LXXII.

60. MEYERHOFF. — Verbrennung der Milchsaüre in der Erholungsperiode des Muskels. *Pflügers Arch.*, 1919, CLXXV, 20. Pour la bibliographie des autres travaux de MEYERHOFF, LOHMANN, etc., sur le métabolisme des muscles, se reporter à PARNAS *(69)*.

61. MILHEIRO (E.). — Sur l'origine de l'ammoniaque urinaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, LXXXXVII, nº 26, 869-870.

62. MOISSONNIER (Melle S.) Étude sur la toxicité des sels ammoniacaux et du mécanisme de leur action thérapeutique. *Thèse Méd., Paris*, 1921.

63. NASH (T. P.) and BENEDICT (S. R.). — The ammonia content of the blood, and its bearing on the mechanism of acid neutralization in the animal organism. *Journ. of biol. Chem.*, 1921, XXXXVIII, 463-488.
Note on the ammonia content of blood. *Id.*, 1922, LI.

64. NASH (T. P.) and BENEDICT (S. R.). — The site of ammonia formation and the role of vomiting in ammoina elimination. *Journ. of biol. Chem.*, 1926, LXIX.

65. NENCKI und ZALESKI. — Ueber die Bestimmung des Ammoniak in thierischen Flüssigkeiten und Geweben. *Arch. für exp. Path. und Pharmakol*, 1895, XXXVI, 385-394.

66. NENCKI, PAWLOW und ZALESKI. — Ueber den Ammoniakgehalt des Blutes und der Organe und die Harnstoffbildung bei den Saügethieren. *Arch. für exp. Path. und Pharmakol*, 1896, XXXVII.

67. NÖRVIG (I). — Sur les anomalies du métabolisme des psychoses. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, LXXXV, 616.

Recherches sur les anomalies du métabolisme dans les psychoses. L'épilepsie dite « Epilepsie au sens propre » *id.*, 363-367.

68. PARNAS (J. K.) und HELLER (G.). — Uber den Ammoniakgehalt und über die Ammoniakbildung im Blute. — I Mitt. — *Biochem. Zeitschr.*, 1925, CLII, 1.

PARNAS (J. K.). — Idem. — II Mitt. — *Biochem. Zeitschr*, 1925, CLV, 247.

PARNAS (J. K.) und TAUBENHAUS (M.). — Idem. — III Mitt. — Die Entstehung des Blutammoniaks. *Biochem. Zeitschr.*, 1925, CLIX, 298-310.

PARNAS (J. K.) und KLISIECKI (A.). — Idem. — IV Mitt. — Ist im kreisenden Blute Ammoniak vorhanden. *Biochem. Zeitschr.*, 1926, CLXIX, 255-265.

KLISIECKI (A.). — Idem. — V Mitt. — Der Ammoniakgehalt der normalen Menschenblutes. *Biochem. Zeitschr.*, 1926, CLXXII, 442-446.

PARNAS (J. K.) und KLISIECKI (A.). — Idem. — VI Mitt. — Experimentelle Untersuchungen über die Faktoren, welche den Ammoniakgehalt des kreisenden Blutes beeinflussen, and über die Lokalisation der Ammoniakbildung und des Ammoniakschwundes beim Kaninschen. *Biochem. Zeitschr.*, 1926, CLXXIII, 224-248.

69. PARNAS (J. K.), MOZOLOWSKI (W.) et LEWINSKI (W.). — Ueber die Ammoniakbildung im isolierten Muskel

und ihren Zusammenhang mit der Muskelarbeit. *Klin. Wochenschr.*, 1927, VI, 998 et 1710 ; *voir aussi* Biochem. Zeitschr., 1927, CLXXXIV, 399 et CXC, 388 ; — 1928, CXCIV, 233.

PARNAS (J. K.). — Le Métabolisme du muscle en activité. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, CI, *C. R. de la réunion plénière* 37-70.

70. PARNAS (J. K.). — Existe-t-il des sels ammoniacaux dans le sang circulant ? *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1927, IX, 76-90.

71. PIPAT (R.). — Contribution à l'étude de l'ammoniurie et de l'amino-acidurie chez le lapin. *Thèse Pharmacie, Bordeaux*, 1929.

72. PI SUÑER. — Formation de l'ammoniaque et rôle du rein. *Congrès Intern. de Physiologie, Boston*, 1929.

73. POLONOVSKI (M.) et BOULANGER (P.). — Ammoniaque, et acidité réelle de l'urine. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, XCVIII 523-525 et 961-962.

74. POLONOVSKI (M.) et BOULANGER (P.). — Influence de l'espacement des prises d'urine sur la constante d'HASSEL BALCH. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, XCVIII, 1427-1428.

75. POLONOVSKI (M.) et BOULANGER (P.) Procès-verbal de la séance du 5 juin 1928. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1928, X, 852.

76. POLONOVSKI (M.) et BOULANGER (P.). — L'élimination ammoniacale urinaire au cours des différents régimes azotés. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1929, XI, 211-232.

— Influence du régime sur les rapports de l'élimination ammoniacale et du pH urinaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, XCVIII, 963-965.

— Le coefficient ammoniacal de l'urine au cours des différents régimes azotés. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, XCIX, 233-234.

77. POLONOVSKI (M.) et BOULANGER (P.). — La valeur du coefficient ammoniacal en clinique. *Presse Médicale*, 1929, n° 24, 23 mars.

78. POLONOVSKI (M.), BOULANGER (P.) et WAREMBOURG (H.). — L'élimination ammoniacale au cours de l'alcalose provoquée. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, C, 267-269.

BOULANGER (P.) et WAREMBOURG (H.). — Ammoniurie et alcalose porvoquée dans les affections du foie. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, CI, 836-837.

79. POLONOVSKI (M.), BOULANGER (P.) et WAREMBOURG. (H.). — Dysrégulation ammoniacale dans les néphrites. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, CI, 55-57.

80. POLONOVSKI (M.) et VALLÉE (C.). — Le microdosage de l'azote et ses applications biologiques. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1921, XXIV, 129.

81. PORTES. — Le rapport urinaire de l'azote formol à l'azote hypobromique en chimie clinique courante. *Thèse Méd., Montpellier*, 1919.

82. POUYAUD (Ch.). — L'acidité urinaire. Variations sous l'influence des sels halogènes alcalins et relations avec les échanges azotés. *Thèse Méd., Bordeaux*, 1911.

83. PRZYLECKI (St-J.). — Sur l'origine de l'ammoniaque excrétée par les reins. *Arch. Intern. de Physiologie*, 1924, XXIV.

— Sur l'origine de l'ammoniaque dans l'organisme des vertébrés. *Id.*, 1925, XXV, 45-46.

84. RABINOWITCH (I. M.). — Studies concerning the origin of urinary ammonia. *Journ. of biol. Chem.*, 1926, LXIX, 283-288.

85. RAFFLIN (R.). — La régulation acide-base. Recherche d'un criterium pour l'étude de l'épilepsie. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1926, VIII, 294-305.

— Relation entre l'ammoniaque et l'acidité urinaire. *Id.*, 352.

86. RAFFLIN (R.). — Les éliminations urinaires d'ammoniaque et d'azote. Étude de quelques constantes urinaires. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1928, X, 812-821.

— Idem : 2° Note. Id., 1929, XI, 178-188.

— Idem : 3° Note. Id., 1929, XI, 188-198.

— Idem : 3° Note. Id., 1929, XI, 198-210.

— Voir aussi : *C. R. Soc. Biol.* : 1927, XCVI, 265 ; — 1928, XCVIII, 763 ; 1928, XCVIII, 765 ; — 1928, XCVIII, 1277.

Pour les applications à la Pathologie : *C. R. Soc. Psych. l'Encéphale*, 1926, 1927, 1928 ; — et *C. R. Soc. Biol.* 1925, XCII, 1429 ; — 1927, XCVI, 1131.

87. RATHERY (R.). — Physiologie des Reins, *in Traité de Physiologie normale et pathologique de Roger et Binet, T. III.*

88. RUSSELL (D. S.). — Ammonia content of the blood in nephritis. *Biochem. Journ.* 1913, XVII.

89. SALASKIN. — Ueber die Bildung von Harnstoff in der Leber der Saügethiere aus Amidosaüren der Fettreihe. *Zeitschr. für Physiol. Chem.* 1898, XXV.

90. SCHITTENHELM (A.) et KATZENSTEIN. — Ueber die Beziehungen des Ammoniakszum Gesamtstickstoff im Urin. Ein Beitrag zur Acidose. *Zeitschr. für exp. Path. und Therap.*, 1905, LII.

91. SCHRÖDER. — Om den paa Kommunehospitalets VI Abdeling anvendte Teknik ved HASSELBALCH-BISGAARD Dysregulationsprove. *Hospitalstidende*, 1924, 231.
— Kliniske resultater ved Undersegelser over Ammoniak regulationen i Urin. *Hospitalstidende*, 1924, 512-521.

92. SWYNGEDAUW (J.). — Electrode à hydrogène à saturation permanente pour la détermination du pH. *Bull. Soc. Chim. Biol*, 1928, X, 430-442 ; et *Thèse Méd., Lille*, 1927.

93. TASHIRO (S.). — Alkaligenesis in tissues. — Ammonia production in nerve during excitation. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1922, LX, et LXI.

94. TAUBENHAUS (M.) et STERNBERG. — Variations pathologiques de l'ammoniémie. *Wiener Archiv. f. Klin. Médiz.* 1926, XIII, 83.

Voir aussi ADELSBERG (D.) et TAUBENHAUS (M.), *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak.* 1926, CXIII ; et 1927, CXXI.

95. WAKEMAN (A. J.) and DAKIN (H. D.). — Note upon relationship between urea and ammonium salts. *Journ. of Biol. Chem.*, 1911, IX, 327-329.

96. WALTER (Fr.). — Untersuchungen über die Wirkung der Saüren auf den tierischen Organismus. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmak.* 1877, VII.

97. WINTERBERG (H.). — Ueber den Ammoniakgehalt des Blutes gesunder und kranker Menchen. *Zeitschr. für klin. Méd.*, 1898, XXXV,

98. YOVANOVITCH (A.). — Microdosage de l'ammoniaque. Application au dosage de l'ammoniaque urinaire. *Bull. Soc. Chim., Biol.*, 1925, VII, 665.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 1

Chapitre I. — HISTORIQUE 3

1. — Lieu de formation de l'ammoniaque . 4
2. — Précurseur de l'ammoniaque urinaire 9
3. — Influence de la réaction du milieu sur la formation rénale de l'ammoniaque 10
A) — Relation qualitative 10
B) — Relation quantitative. 15

Chapitre II. — TECHNIQUES 29

Chapitre III. — VARIATIONS DE LA VALEUR K DE LA CONSTANTE D'HASSELBALCH 33

Chapitre IV. — ABSORPTION AZOTÉE ET ELIMINATION AMMONIACALE 43

1. — L'élimination ammoniacale au cours des différents régimes alimentaires. 43
2. — Élimination ammoniacale et régimes azotés. 48

Chapitre V. — L'ELIMINATION AMMONIACALE AU COURS DE L'ALCALOSE PROVOQUÉE 59

Chapitre VI. — INFLUENCE DE LA DIURESE SUR L'ÉLIMINATION AMMONIACALE 79

Chapitre VII. — L'ÉLIMINATION AMMONIACALE EN PATHOLOGIE 95

Chapitre VIII. — COMMENT ENVISAGER ACTUELLEMENT LE PROBLÈME DE L'ÉLIMINATION AMMONIACALE. 125

CONCLUSIONS 129

BIBLIOGRAPHIE 131

IMP. DUJARDIN, 3, RUE SAINT-MARTIN, LILLE